

USO DE CANNABINOIDES EN TRASTORNO DE ESTRÉS POST TRAUMÁTICO

Q.F. Karla Giovanna Ríos León
Subdirección de Medicina Complementaria
Centro Nacional de Investigación Social e Interculturalidad en Salud

I. INTRODUCCIÓN

El Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) es una condición clínica que responde a eventos traumáticos vividos y puede afectar significativamente la funcionalidad del paciente. El acontecimiento traumático provocará una demanda para el organismo y, los mecanismos de adaptación pueden resultar insuficientes para poder conseguir una estabilización en un determinado lapso y a un determinado costo para esa persona (1,2).

Se incluye la psicoterapia y los fármacos en la terapia para el trastorno de estrés postraumático. Los antidepresivos se consideran un tratamiento de primera línea para el trastorno por estrés postraumático, entre ellos tenemos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos como la mirtazapina y la venlafaxina son los más recomendados. Existe evidencia de que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) mejoran los síntomas del TEPT en comparación con el placebo, con una certeza de la evidencia moderada. Por otro lado, los antipsicóticos como la olanzapina, la quetiapina y prazosina (también se usa para tratar la hipertensión arterial), se utilizan para tratar el insomnio y pesadillas; sin embargo, aunque se encontró evidencia de un beneficio en la cifra de participantes que mejoraron con el tratamiento del grupo de antipsicóticos en comparación con el placebo, la certeza de la evidencia fue muy baja. (3–5) .

En cuanto a otras clases de medicamentos, no se observó evidencia de beneficio para mejorar los síntomas de TEPT, además se ha sugerido el uso de cannabis como parte del tratamiento integrativo (4).

II. METODOLOGÍA

2.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos Cochrane y en Pubmed, tomando en cuenta lo siguiente: población, intervención, comparador, desenlace y diseño orientadas a encontrarla en el título o resumen. La pregunta PICO fue: ¿Son eficaces y seguros los cannabinoides en adultos con trastorno de estrés post traumático?

Se realizó la búsqueda en la “Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas” (<https://www.cochranelibrary.com>), *Pubmed* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Epistemonikos* (<https://www.epistemonikos.org>), *adicionalmente se realizó una búsqueda manual en Google Scholar*. Se estableció la búsqueda desde enero del 2018 hasta abril del 2023. Se encontraron tres revisiones sistemáticas, tres ensayos clínicos finalizados y tres ensayos clínicos en desarrollo.

2.2 Términos de búsqueda

La búsqueda incluyó términos : “*cannabinoids*”, “*PSTD*”, “*Post Traumatic Stress Disorder*”, utilizando truncadores y operadores booleanos, acorde a cada una de la base de datos elegida.

2.3 Criterios de elegibilidad y evaluación

Se incluyeron las revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos que hayan respondido la pregunta PICO de interés del presente documento, el idioma se restringió al inglés y español.

III. RESULTADOS

3.1 Revisiones sistemáticas

a) Endocannabinoid System as Therapeutic Target of PTSD: A Systematic Review-2021(6)

Se incluyeron diez estudios (cuatro estudios retrospectivos, dos estudios observacionales, dos estudios abiertos y dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo), de los 495 encontrados en la búsqueda inicial, los participantes se incluyeron bajo los siguientes criterios: diagnóstico de trastorno de estrés postraumático, utilizando el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM), DSM-IV o DSM-5. De los diez estudios, sólo dos evaluaron a veteranos de guerra o personal militar, la edad media de los participantes fluctuó entre 32 y 52 años, el tratamiento tuvo una duración variable con un mínimo de tres semanas y un máximo de 43 semanas. Estos estudios sugirieron que diferentes cannabinoides medicinales en distintas dosis y formulaciones podrían representar estrategias de tratamiento prometedoras para mejorar la sintomatología general del trastorno de estrés postraumático, así como dominios de síntomas específicos (p. ej., trastornos del sueño, trastornos del despertar, pensamientos suicidas), que también influyen en la calidad de vida, el dolor e impacto social

Los resultados, mostraron reducción de los síntomas del TEPT (pesadillas, pensamientos intrusivos, ansiedad, excitación) medidos mediante puntuaciones psicométricas, así como una disminución de los pensamientos suicidas. También se demostró una disminución de la puntuación del impacto social del TEPT de 6,6 a 2,7 según se informa en las historias clínicas y una mejora en la calidad de vida en la puntuación QOLS (escala de calidad de vida) y la puntuación WBQ (cuestionario de bienestar) después del tratamiento.

En resumen, los resultados mostraron que los cannabinoides (THC, CBD, nabilona) pueden ser efectivos en el tratamiento de los síntomas del TEPT como lo demostraron la respuesta clínica y las puntuaciones psicométricas.

b) Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review-2021(7)

Se trata de una revisión sistemática , que incluyó 8 estudios con participantes con diagnóstico formal de trastornos clínicos (ansiedad, estado de ánimo o trastorno de estrés postraumático) evaluados por cualquier versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM) (DSM-I a DSM-5).

De los ocho estudios incluidos, sólo uno estudió como condición clínica el TEPT: Jetly et al, el 2015 **(8)**, en un ensayo doble ciego, examinaron el papel de la administración de una dosis de 0,5 mg de nabilona o placebo (PBO), la cual se ajustó luego a la dosis efectiva (supresión de pesadillas) o alcanzando un máximo de 3 mg, a personal militar masculino canadiense con TEPT, que a pesar del tratamiento estándar continuó experimentando pesadillas relacionadas con el trauma. Los sujetos fueron seguidos durante 7 semanas y luego, después de un período de lavado de 2 semanas, se les tituló con el otro tratamiento del estudio y se les dio seguimiento durante 7 semanas adicionales. Se observó mayor mejoría en la disminución de las pesadillas con nabilona frente a placebo, medida por el cambio en las puntuaciones medias de sueños CAPS (–3.662,4 frente a –1.062,1). Las puntuaciones CGIC mejoraron más con nabilona frente a placebo (1.961,1 frente a 3.2611.2; $p = 0,05$). Se reportaron sequedad de boca y dolor de cabeza como efectos adversos.

Ocho estudios es una muestra muy pequeña para determinar la eficacia del CBD y el THC para controlar los trastornos afectivos, los trastornos de ansiedad o el TEPT y no se puede recomendar el cannabis medicinal para el tratamiento de pacientes con estos trastornos.

c) Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: A systematic review and meta-analysis-2019(9)

Es una revisión sistemática y un metanálisis de estudios publicados y no publicados (1980-2018), que incluyó 83 estudios primarios, estos examinaron los cannabinoides medicinales utilizados en adultos mayores de 18 años con el fin de tratar la depresión, la ansiedad, el TDAH y el síndrome de Tic/Tourette, el TEPT y psicosis.

De los 83 estudios elegibles, 12 corresponden a los de TEPT y de estos sólo uno es un ensayo clínico aleatorizado, correspondiente al estudio de Jetly et al del año 2015 (8). Este estudio encontró un beneficio significativo de la nabilona, en comparación con el placebo en la mejora del funcionamiento global y la frecuencia de las pesadillas, y ningún efecto significativo sobre la calidad del sueño. Ninguno de los 12 estudios examinó el impacto del CBD o el cannabis medicinal en los resultados del TEPT.

Se encontró muy poca evidencia sobre la eficacia del cannabis medicinal en el tratamiento de los trastornos mentales incluidos en la revisión sistemática. Hubo algunas pruebas de calidad muy baja sobre el uso de THC (con o sin CBD) para tratar los síntomas de ansiedad entre los pacientes con otras afecciones médicas, como el dolor crónico no relacionado con el cáncer y la esclerosis múltiple. Se necesitan realizar más ensayos controlados aleatorizados de alta calidad para evaluar adecuadamente la efectividad y la seguridad de los cannabinoides medicinales, en comparación con el placebo y los tratamientos estándar.

3.2 Ensayos clínicos

a) Cannabinoid modulation of corticolimbic activation during extinction learning and fear renewal in adults with posttraumatic stress disorder-2023(10)

Se utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 71 sujetos fueron aleatorizados para recibir placebo (PBO, n = 37) o 7.5 mg de THC (n = 34) antes del aprendizaje de extinción del miedo. Durante el aprendizaje de extinción temprana, las personas con TEPT que recibieron THC tuvieron una mayor activación de pre frontal corteza prefrontal ventromedial (vmPFC) que sus contrapartes TEC. En comparación con el placebo, el THC también aumentó la activación del cerebelo durante la exposición a imágenes neutras en personas con TEPT. Estos hallazgos sugieren que el THC puede resultar un complemento farmacológico beneficioso para la terapia de reevaluación cognitiva en el tratamiento del TEPT.

b) The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event-2022(11)

Ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo en pacientes diagnosticados con TEPT.

Treinta y tres pacientes de ambos sexos con TEPT fueron aleatorizados 1:1 en dos grupos. Un grupo recibió CBD oral (300 mg) y el otro recibió un placebo antes de escuchar una reproducción de audio digital de su informe previamente grabado de un evento desencadenante de tipo sexual y no sexual. Una dosis única de CBD (300 mg) atenuó el aumento de la ansiedad y el deterioro cognitivo inducidos al recordar un evento traumático en pacientes con PTSD cuando el evento involucró un trauma no sexual.

3.3 Ensayos clínicos en desarrollo

a) Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) for Symptoms of PTSD in Adults-2022(12)

Estudio doble ciego controlado de tres brazos: Cannabidiol (CBD) como formulación de estructura líquida Nantheia ATL5 400 mg, dos veces al día por 8 semanas, administrado en cápsulas de gelatina blanda de 100 mg (cada cápsula blanda de 100 mg contiene 10 % de CBD.Nantheia ATL5 TM), placebo comparador y el grupo control sin intervención. Se tiene como fecha estimada de finalización del estudio en agosto del 2027.

b) Activation of the Endocannabinoid System and Cognition-2022(13)

Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, cuyo objetivo es investigar el impacto de una activación del sistema cannabinoide con un cannabinoide exógeno (dronabinol, es decir, delta-9-tetrahidrocannabinol) sobre el condicionamiento del miedo en pacientes con TEPT y en control sano. El estudio tiene cuatro brazos: dronabinol TEPT, se le administrará 2.5 mg de dronabinol, solución oral en una sola dosis; dronabinol control sano, se le administrará 2.5 mg de dronabinol, solución oral en una sola dosis; placebo TEPT, se le administrará una sola dosis de solución oral de placebo; placebo control sano, se le administrará una sola dosis de solución oral de placebo. Se tiene como fecha estimada de finalización del estudio en octubre del 2023.

c)Enhancing Prolonged Exposure With Cannabidiol to Treat Posttraumatic Stress Disorder in Military Veterans-2021(14)

Ensayo clínico controlado aleatorizado, piloto, doble ciego, de fase II . Se utilizará un diseño de aleatorización de bloques permutados estratificados por una puntuación media de gravedad del TEPT en la lista de verificación de PTSD (PCL-5) derivada de un repositorio STRONG STAR recientemente completado. Los participantes serán 24 pacientes con TEPT para investigar la seguridad, la viabilidad y el cambio de los síntomas de PTSD asociados con 250 mg de CBD tomados dos veces al día durante 18 días (n=12) frente a placebo (n=12) en combinación con un estándar de atención. Se tiene como fecha estimada de finalización del estudio el 30 de junio del 2023.

e)Use of Cannabidiol (CBD) oil in the treatment of PTSD: study design and rationale for a placebo-controlled randomized clinical trial-2022(15)

Ensayo clínico de dosis fija controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de Fase II, de 8 semanas, en un solo sitio. Los participantes reclutados en los Estados Unidos (N = 150) que cumplen con los criterios del DSM-5 para el trastorno de estrés postraumático se asignan al azar a uno de los tres brazos de tratamiento: (a) 300 mg de aislado de CBD; (b) 300 mg de CBD de amplio espectro; y (c) aceite de placebo. Se tiene como fecha estimada de finalización del estudio en mayo del 2024.

IV. CONCLUSIÓN

Los cannabinoides (CBD, THC y la nabilona), impresionan tener un perfil de eficacia aceptable en el tratamiento del trastorno de estrés post traumático; sin embargo se deben realizar más ensayos clínicos para establecer el perfil de seguridad.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Contreras-Rodríguez J, Quintana-Cadillo A, Yacchi-Sarmiento A, Saavedra-Castillo J, Contreras-Rodríguez J, Quintana-Cadillo A, et al. Aspectos clínicos y factores asociados al estrés postraumático en pacientes adultos de tres ciudades de la sierra peruana. Rev Neuro-Psiquiatr. 2022;85(3):206-23.
2. Carvajal C. Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. 2002;40:20-34.
3. Carvajal C. Bases neurobiológicas y farmacoterapia del trastorno por estrés postraumático. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. 2002;40:48-68.

4. Tratamiento con medicamentos para el trastorno por estrés postraumático | Cochrane Iberoamérica [Internet]. [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/news/tratamiento-con-medicamentos-para-el-trastorno-por-estres-postraumatico>
5. Trastorno de estrés postraumático: Recuperación y tratamiento [Internet]. NIH MedlinePlus Magazine. [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://magazine.medlineplus.gov/es/article/ptsd-recovery-and-treatment>
6. Steardo L, Carbone EA, Menculini G, Moretti P, Steardo L, Tortorella A. Endocannabinoid System as Therapeutic Target of PTSD: A Systematic Review. *Life*. 2021;11(3):214.
7. Stanciu CN, Brunette MF, Teja N, Budney AJ. Evidence for Use of Cannabinoids in Mood Disorders, Anxiety Disorders, and PTSD: A Systematic Review. *Psychiatr Serv Wash DC*. 2021;72(4):429-36.
8. Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:585-8.
9. 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. *Lancet Psychiatry*. diciembre de 2019;6(12):995-1010.
10. Zabik NL, Rabinak CA, Peters CA, Iadipalo A. Cannabinoid modulation of corticolimbic activation during extinction learning and fear renewal in adults with posttraumatic stress disorder. *Neurobiol Learn Mem*. 2023;201:107758.
11. Bolsoni LM, Crippa JAS, Hallak JEC, Guimarães FS, Zuardi AW. The anxiolytic effect of cannabidiol depends on the nature of the trauma when patients with post-traumatic stress disorder recall their trigger event. *Braz J Psychiatry*. 2022;44(3):298-307.
12. Safety and Efficacy of Cannabidiol (CBD) for Symptoms of PTSD in Adults | Cochrane Library [Internet]. [citado 12 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02382250/full>
13. NCT05226351. Activation of the Endocannabinoid System and Cognition. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05226351> [Internet]. 2022 [citado 12 de junio de

2023]; Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02367449/full>

14.NCT05132699. Enhancing Prolonged Exposure With Cannabidiol to Treat Posttraumatic Stress Disorder in Military Veterans. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05132699> [Internet] 2021 [citado 12 de junio de 2023]; Disponible en:
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02345253/full>

15.Telch MJ, Fischer CM, Zaizar ED, Rubin M, Papini S. Use of Cannabidiol (CBD) oil in the treatment of PTSD: Study design and rationale for a placebo-controlled randomized clinical trial. *Contemp Clin Trials*. 2022;122:106933.

Anexo 1. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

BASE DE DATOS	Cochrane Library		RESULTADO
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Cannabinoids] explode all trees	1164
	#2	(cannab*):ti,ab,kw	4448
	#3	#1AND#2	949
	#4	MeSH descriptor: [Stress Disorders, Post-Traumatic] explode all trees	3632
	#5	(PTSD):ti,ab,kw	5607
	#6	(Post Traumatic Stress Disorder):ti,ab,kw	5505
	#7	#4AND#5AND#6	2846
	#8	#3AND#7 with Publication Year from 2018 to 2023, in Trials	9

Anexo 2. Estrategia de búsqueda en PubMed

BASE DE DATOS	PUBMED		RESULTADO
Estrategia	#1	"cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab*" [Title/Abstract]	3947
	#2	"Stress Disorders, Post-Traumatic"[MeSH Terms] OR "Post Traumatic Stress Disorder"[Title/Abstract] OR "Posttraumatic Stress Disorder"[Title/Abstract]OR "PTSD"[Title/Abstract]	11799
	#3	((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab])	2795721
	#4	#1AND#2AND#3 (((("Stress Disorders, Post-Traumatic"[MeSH Terms] OR "Post Traumatic Stress Disorder"[Title/Abstract] OR "Posttraumatic Stress Disorder"[Title/Abstract]OR "PTSD"[Title/Abstract])) AND (((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR MetaAnalys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide	12

		Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab])) AND ("cannabinoids"[MeSH Terms] OR "cannab**"[Title/Abstract]) Filters: published in the last 5 years	
	#5	#4 NIH grants	4

Anexo 3. Estrategia de búsqueda en Epistemonikos

(title:(Post Traumatic Stress Disorder) OR abstract:(Post Traumatic Stress Disorder) and cannabinoids(title)) filter last 5years, systematic reviews	10
--	----