**Uso de cannabinoides en el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos de la demencia: revisión sistemática****Use of cannabinoids in the treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a systematic review**

<https://doi.org/10.37135/ee.04.17.10>

Autores:

Néstor Israel Quinapanta Castro¹ - <https://orcid.org/0000-0001-6870-642X>

Elisabet Navarro Tapia² - <https://orcid.org/0000-0002-0127-7365>

Arianna Lilibeth Molina Salcedo³ - <https://orcid.org/0000-0002-1990-5550>

Afiliación:

¹Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de la Rioja, Logroño - España.

²Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Internacional de Valencia, Valencia - España.

³Centro de Salud Majua, Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Esmeraldas – Ecuador.

Autor de correspondencia: Néstor Israel Quinapanta Castro. Universidad Internacional de la Rioja. 26004. Correo electrónico: israel.quinapanta042@comunidadunir.net. Teléfono: 00593995691357.

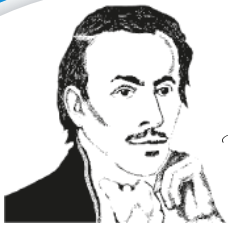
Recibido: 25 de diciembre de 2022

Aceptado: 27 de febrero de 2023

RESUMEN

La demencia es un trastorno neurodegenerativo progresivo y crónico que produce síntomas neuropsiquiátricos (TNS) asociados. Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos publicados en PubMed y Web of Science entre 1996 y 2022, utilizando la metodología PRISMA. Al finalizar el proceso de cribado, siete artículos resultaron los que cumplieron con los requerimientos establecidos. Los resultados de cinco estudios revisados mostraron la constatación de reducción de los TNS. No se reportaron eventos adversos graves en ninguno de los estudios, existiendo solo leves y moderados. Tampoco, se pudo identificar una estandarización de la dosis de cannabinoides en el tratamiento de los TNS; aunque, se observó una reducción en las escalas neuropsiquiátricas al utilizar dosis de nabilona de 1-2 mg/día. Los resultados analizados no permitieron establecer diferencias significativas a favor de alguno de los cannabinoides.

Palabras clave: demencia, cannabinoides, marihuana medicinal.



ABSTRACT

Dementia is a progressive neurodegenerative disorder that produces associated neuropsychiatric symptoms (NTS). A systematic review of clinical trials published in PubMed and Web of Science between 1996 and 2022 was conducted using the PRISMA methodology. Seven articles met the established requirements at the end of the screening process. The results of five reviewed studies confirmed a reduction in NTS. No serious adverse events were reported in any of the studies, with only mild and moderate ones. The analyzed results did not allow for establishing significant differences in favor of cannabinoids. It was impossible to identify a standardization of the dose of cannabinoids in the treatment of NTS. In the other hand, a reduction in the neuropsychiatric scales was observed when using nabilone doses of 1-2 mg/day.

Keywords: Dementia, Cannabinoids, Medical Marijuana.

INTRODUCCIÓN

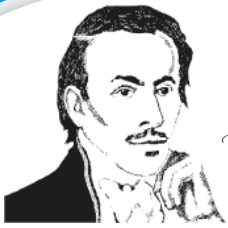
La demencia es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico que se presenta con mayor frecuencia en adultos mayores; principalmente en presencia de la enfermedad de Alzheimer (EA). Esta entidad afecta la capacidad cognitiva, memoria y otros trastornos neuropsiquiátricos (TNS) asociados con el correspondiente deterioro funcional (apatía, depresión, ansiedad, delirios, agitación y alucinaciones; además de trastornos de la alimentación y el sueño).⁽¹⁻⁷⁾

Aproximadamente, 55 millones de personas padecen demencia a nivel global (66% de estas reside en países de bajos y medianos ingresos), pronosticándose un incremento de la incidencia de hasta 139 millones de enfermos para 2050.⁽⁸⁾ En un estudio realizado en seis países europeos, se observó diferencias en la prevalencia de esta patología por grupos etarios: 60-69 (0,3%), 70-79 (3,2%) y del 10,8% en los mayores de 80 años.⁽⁹⁾

A nivel global, la demencia resulta una de las primeras causas de: muerte, discapacidad y dependencia provocadas por enfermedades. Este problema de salud tiene un importante impacto socioeconómico en los sistemas sanitarios, incrementando los niveles de carga social y familiar.⁽⁸⁾ La estimación de su costo a nivel mundial es de 1 billón de dólares anuales.⁽¹⁰⁾

Según la Sociedad Española de Psicogeriatría,⁽¹¹⁾ resulta recomendable el uso del Mini Examen del Estado Menta (MMSE, por sus siglas en inglés de Mini-Mental State Examination) como herramienta para el cribado en pacientes con TNS, debido a su celeridad y el volumen de información que permite recabar.

Otro instrumento recomendado es el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) porque permite establecer la presencia y gravedad de doce TNS en personas con demencia.⁽¹²⁾ Por otro lado, el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (CMAI) posibilita evaluar la agitación en este tipo de paciente.⁽¹³⁾



La demencia constituye un padecimiento para el que no se ha podido crear una cura, siendo el tratamiento sintomático paliativo la única opción.⁽¹⁴⁾ La Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés de Food and Drug Administration) no reconoce algún medicamento con aprobación para tratar las TNS en la demencia, pero se comienza a obtener evidencia científica a favor de algunos fármacos: citalopram para la agitación,⁽¹⁵⁾ metilfenidato para la apatía,⁽¹⁶⁾ y antipsicóticos para la psicosis.⁽¹⁷⁾ Al respecto, se han hallado efectos secundarios frecuentes que pueden ser graves en algunos casos, haciéndose necesarias más investigaciones.⁽¹⁸⁾

En un meta-análisis en el que incluyeron resultados de 256 estudios que abarcaban conjuntamente a 28 483 personas con demencia, los resultados mostraron que no existían diferencias significativas entre las terapias farmacológicas y no farmacológicas.⁽¹⁸⁾

El desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la demencia se ha convertido en el propósito de diversas investigaciones.⁽¹⁹⁾ Las potencialidades de los posibles usos medicinales del cannabis en el manejo de la demencia es un objetivo de varios estudios, por las evidencias establecidas acerca de su efecto neuroprotector y la disminución de los depósitos de beta-amiloide a nivel cerebral en animales.^(20,21)

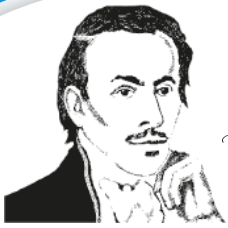
En relación con lo mencionado, algunos hallazgos reflejaron que el sistema endocannabinoide (ECS) se vinculó con: activación psicomotora, estado de ánimo, patrones del sueño y actitudes alimentarias.^(22,23)

El cannabis es una planta del subreino Viridiplantae de la familia Cannabaceae y del género Cannabis.⁽²⁴⁾ Esta posee diferentes concentraciones de THC y CBD con efectos parcialmente antagónicos que son la base del manejo de trastornos mentales⁽²⁵⁻²⁷⁾ y la fabricación de formas sintéticas del cannabis, siendo las más utilizadas el dronabinol y la nabilona.⁽²⁸⁾

La bibliografía muestra el uso de cannabinoides médicos para el tratamiento de los TNS: cannabidiol (CBD), Δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) y la combinación de ambos en situaciones clínicas difíciles. Sobre los beneficios en el manejo de sintomatologías, en 801 publicaciones se reportan buenos resultados con respecto a: agitación, agresividad, trastornos del sueño y comportamiento sexual anormal.⁽²⁹⁾

La producción controlada de derivados del cannabis está determinada por las políticas nacionales e internacionales con respecto al cultivo de la planta y la investigación sobre estos fármacos. Algunos países despenalizaron su uso medicinal: Canadá desde 2001, Tailandia en 2019,⁽¹⁹⁾ Ecuador a partir de 2020,⁽³⁰⁾ entre otros.

Los autores de la presente investigación se propusieron sistematizar la información publicada acerca de la eficacia de los cannabinoides, en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia.



METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de manera crítica y sistemática de la bibliografía acerca de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los TNS en la demencia, empleando la metodología PRISMA.⁽³¹⁾ Se incluyeron resultados de ensayos controlados aleatorizados, estudios cruzados controlados aleatorizados y ensayos clínicos abiertos publicados desde 1996 hasta mayo del 2022 en las bases científicas PubMed y Web of Science. El procedimiento se realizó independientemente por dos investigadores para evitar sesgos.

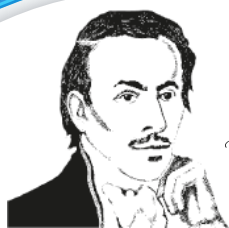
En la población de los estudios incluidos se consideraron participantes de cualquier edad y sexo diagnosticados con demencia. No se establecieron límites en cuanto a subtipo o especificación de la patología, nivel de gravedad, limitación en cuanto a contexto geográfico, dosis empleada, vía de administración del medicamento, duración del estudio, comparación con placebo, tratamiento utilizado e intervención de control activo.

La localización de las fuentes se desarrolló en idioma inglés a través de los buscadores de las bases científicas seleccionadas empleando los términos: cannabinoids, dronabinol, nabilone, demencia, Alzheimer disease, frontotemporal dementia, vascular dementia, Lewy bodies, semantic dementia y neuropsychiatric symptoms; los que fueron extraídos entre los descriptores en ciencias de la salud (DeCS). La ampliación de la búsqueda se hizo combinando esas palabras clave mediante operadores booleanos AND y OR.

La calidad de la metodología de los estudios seleccionados se evaluó mediante el estado de los siete dominios considerados en el procedimiento Cochrane risk of bias tool.⁽³²⁾ Además, se agregó una lista de verificación ampliada a los 27 ítems de la declaración PRISMA 2020,⁽³¹⁾ para verificar el resumen de manera estructurada y la implementación de un diagrama de flujo; mientras que, el sistema grado de recomendaciones, valoración, desarrollo y evaluación (GRADE)⁽³³⁾ permitió calificar la calidad de la evidencia y el grado de recomendación, utilizando los valores de escala: alta, moderada, baja y muy baja.

RESULTADOS

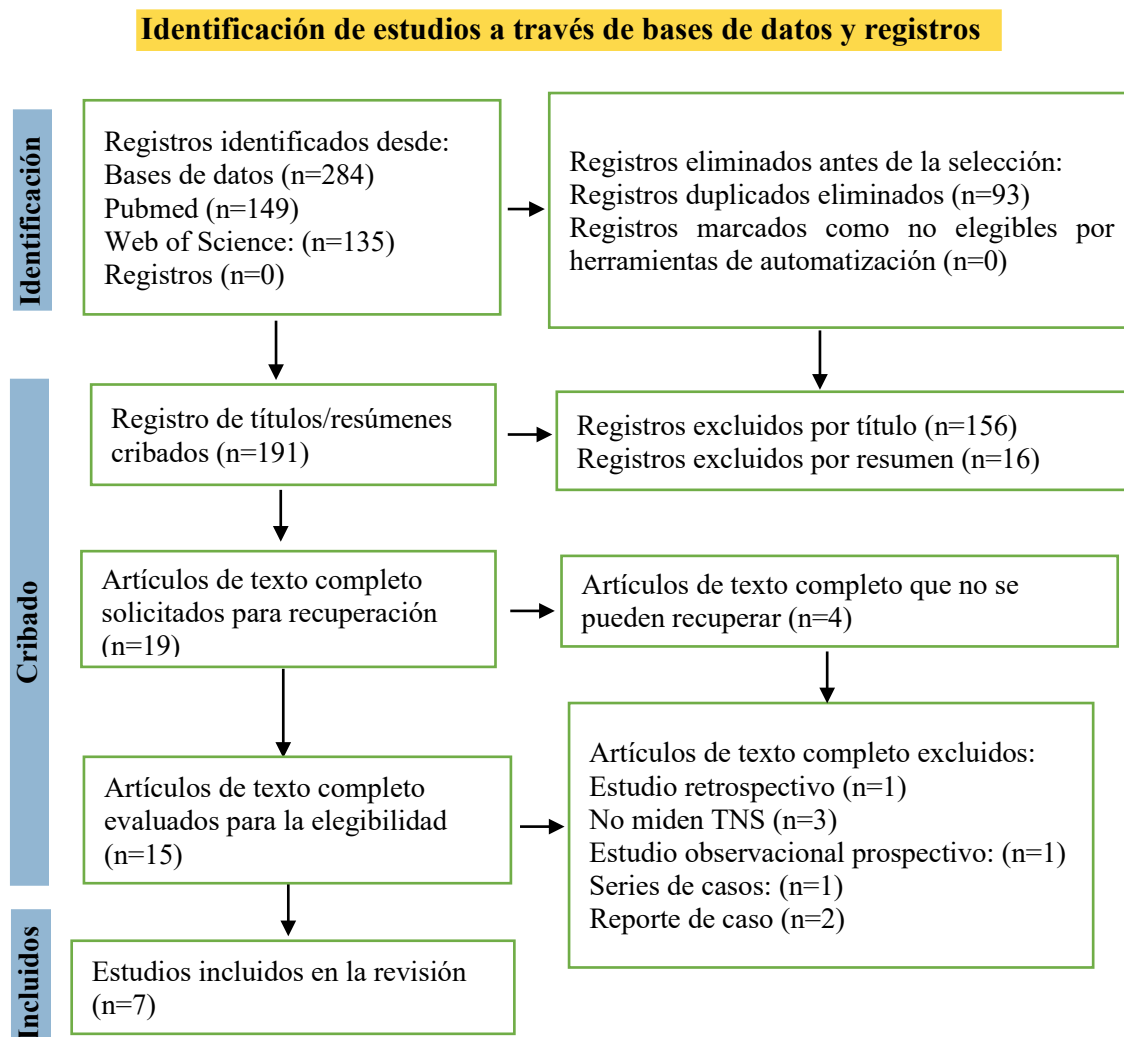
La búsqueda inicial arrojó un resultado de 284 documentos que fueron sometidos a proceso de selección (figura 1); de los que, solo 19 superaron la revisión de texto completo y pasaron a la verificación de cumplimiento de requisitos de accesibilidad y tipología de artículo o estudio, eliminándose otro grupo de artículos.⁽³⁴⁻⁴²⁾ Finalmente, siete fuentes cumplieron con los requisitos de inclusión.⁽⁴³⁻⁴⁹⁾



Características de los estudios

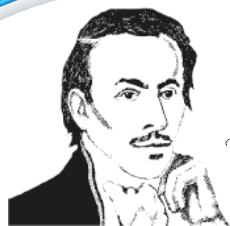
La suma de las poblaciones de los estudios seleccionados fue de 144 individuos, teniendo como objetivo: evaluar el uso de cannabinoides en casos de TNS en todas las investigaciones, observando presencia de agitación en cada una. Las herramientas más utilizadas en esos contextos fueron NPI, CMAI y la actigrafía.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios



Eficacia de los cannabinoides en la demencia

En tres ensayos cruzados aleatorizados controlados,^(43,45,47) un ensayo clínico aleatorizado⁽⁴⁴⁾ y dos ensayos clínicos de etiqueta abierta se estableció reducción de la agitación en pacientes con demencia.^(48,49)



Herrmann et al.⁽⁴³⁾ determinaron efectos esperados de la nabilona con una dosis de 1-2 mg/día por vía oral versus placebo, encontrando una reducción en la agitación/agresión del NPI (IC 95%) = -1,5 [-2,3 a -0,62], $p=0,001$) y CMAI (IC 95%) = -4,0 [-6,5 a -1,5], $p=0,003$).

Sin embargo, mediante los instrumentos NPI y CMAI en dos estudios de Van Den Elsen et al.,^(44,45) se comparó la administración de THC en dosis de 1,5 a 4,5 mg/día en el manejo de la agitación, sin que mostrara una reducción estadísticamente significativa en comparación con el grupo placebo.

Por su parte, Shelef et al. ($z=-2,52$; $p<0,05$) y Walther et al. ($z=-2,032$; $P=0,042$) hallaron una reducción en la agitación/agresión al medir empleando NPI, mientras que, empleando CMAI, Volicer et al. reportaron la disminución de los efectos negativos en una evolución durante 12 semanas ($F=2,46$; $df=5,143$; $p=0,045$).⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾

En relación con el NPI, Herrmann et al.⁽⁴³⁾ informaron una disminución ((IC 95%) = -4,6 (-7,5 a -1,6) $p=0,004$); pero, Van Den Elsen et al.^(44,45) observó lo opuesto en dos ensayos (IC 95 %) = 3,2 [- 3,6 a 10,0]. $p=0,003$ y (95%CI) -0,5 [-3,1 a 2,2] respectivamente. Además, Walther et al.,⁽⁴⁶⁾ Shelef et al.⁽⁴⁸⁾ ($z=-2,67$, $p<0,01$) y Walther et al.⁽⁴⁹⁾ ($z=-2,207$; $P=0,027$) determinaron su disminución utilizando dronabinol.

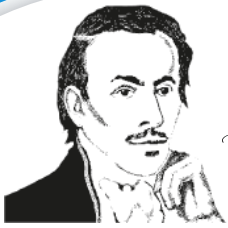
Walther et al.⁽⁴⁹⁾ describió que el dronabinol produjo una disminución del 59% de la actividad motora nocturna [13%-85%] desde el inicio ($P=0,028$) y en la subpuntuación del NPI en las conductas nocturnas ($z=-2,032$; $P=0,042$); similarmente a lo observado por Shelef et al.⁽⁴⁸⁾ en cuanto a la subpuntuación NPI referida a los trastornos del sueño y del comportamiento nocturno $z=-2,02$ ($p<0,05$).

También, se establecieron resultados de los efectos de los cannabinoides en otros TNS (tabla 1).

Tabla 1. Eficacia de los cannabinoides en otros NPS

Estudio	Otras subpuntuaciones NPI
Herrmann et al. (2019) ⁽⁴³⁾	Angustia del cuidador del NPI (IC 95%) = -1,7 [-3,4 a -0,7] $p=0,041$.
Van Den Elsen et al. (2015) ⁽⁴⁴⁾	Comportamiento motor aberrante (IC 95 %) = 0,3 (-1,0 a 1,7).
Shelef et al. (2016) ⁽⁴⁸⁾	Irritabilidad $z=-2,52$ ($p<0,05$), comportamiento motor aberrante $z=-1,99$ ($p<0,05$), angustia del cuidador $z=-2,67$ ($p<0,01$).
Walther et al. (2006) ⁽⁴⁹⁾	Comportamiento motor aberrante ($z=-2,032$, $P=0,042$), trastornos del apetito ($z=-2,060$, $P=0,039$) y la irritabilidad ($z=-2,023$, $P=0,043$) se redujeron también.

Herrmann et al.⁽⁴³⁾ informaron que la mayoría de los eventos adversos emergentes durante el tratamiento correspondieron al uso de nabilona ($n=31$ vs $n=14$) con $p=0,05$; siendo la sedación la más común ($n=17$) en comparación con el grupo control ($n=6$) ($p=0,02$); aunque se debe señalar que la situación mejoró en 12 pacientes al estabilizar la dosis.



Van Den Elsen et al.⁽⁴⁴⁾ observaron que el número de personas que experimentaron eventos adversos leves o moderados fue similar utilizando THC (n=16; control, n=14; p=0,36); además, no se detectaron eventos adversos graves.

En otro ensayo clínico, Van Den Elsen et al.⁽⁴⁵⁾ investigaron la seguridad en el empleo de THC, hallando que la incidencia de eventos adversos leves y moderados fue similar entre los grupos de intervención, ocurriendo cuatro eventos adversos graves no relacionados con las intervenciones. En otras dos publicaciones,^(46,47) los autores manifestaron la ausencia de eventos adversos graves inherentes a los estudios.

Volicer et al.⁽⁴⁷⁾ no detectaron reacciones adversas graves al dronabinol, pero se manifestó cansancio, somnolencia y euforia; mientras que, Shelef et al.⁽⁴⁸⁾ tuvieron tres pacientes que sufrieron un evento adverso (en uno de ellos, el estado de confusión se incrementó al administrar dosis de THC de 5 mg/día, pero disminuyó al usar 2,5 mg/día)

Únicamente, en un estudio incluido en la revisión⁽⁴⁵⁾ se evaluaron los efectos de diferentes dosis de cannabinoides: THC 0,75 mg dos veces al día vs. THC 1,5 mg dos veces al día; sin que se encontraran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al procesar mediante NPI total (p=0,22), agitación/agresión (p=0,29) y CMAI (p=0,51).

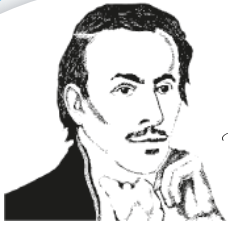
Tabla 2. Riesgo de sesgo de los estudios

Estudio	Genera secuencia aleatoria	Ocultam. de asignación	Enmascaram.	Cegamiento evaluación resultados	Datos de resultados incompletos	Informes selectivos resultados
Herrmann et al. (2019) ⁽⁴³⁾	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo
van den Elsen et al. (2015) ⁽⁴⁴⁾	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
van den Elsen et al. (2015) ⁽⁴⁵⁾	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Walther et al. (2011) ⁽⁴⁶⁾	Bajo	Incierto	Bajo	Incierto	Bajo	Alto
Volicer et al. (1997) ⁽⁴⁷⁾	Incierto	Incierto	Incierto	Incierto	Alto	Alto
Shelef et al. (2016) ⁽⁴⁸⁾	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo
Walther et al. (2006) ⁽⁴⁹⁾	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo

Riesgo de sesgo bajo: poco probable que altere de manera significativa los resultados.

Riesgo de sesgo incierto: surgen varias dudas acerca de los resultados.

Riesgo de sesgo alto: debilita seriamente la confianza en los resultados.



Los resultados de la evaluación del perfil de las evidencias (GRADE) posibilitó catalogar tres estudios sobre THC y nabilona con nivel bajo de calidad; mientras que otros cuatro acerca de dronabinol y THC la calificación fue en el rango de muy baja. Todas las investigaciones tuvieron un tamaño muestral pequeño, existiendo dos de estas sin evaluaciones intermedias entre intervenciones. En cuatro diseños se presentaron limitaciones serias: tres por ausencia de grupo control y uno tuvo un período de seguimiento corto (tabla 3).

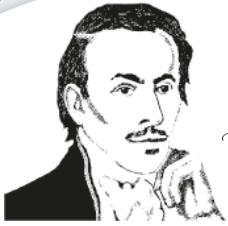
Tabla 3. Perfil de evidencia GRADE

Diseño del estudio	Limitaciones / inconsistencias / sesgos	Cannabinoides	Diferencia significativa (95% IC)	Calidad
Agitación (CMAI, NPI) ECCA ⁽⁴³⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa Nabilona 1–2 mg n=38 Grupo control - n=38	NPI total= - 4,6 (-7,5 a -1,6) p = 0,004. CMAI= - 4,0 (-6,5 a -1,5) p = 0,003	⊕⊕○○
TNS (NPI, CMAI) ECA ⁽⁴⁴⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa THC 4.5 mg. n=24 Grupo control - n=26	NPI total: 3,2; (-3,6 a 10,0) p=0.003 CMAI (IC 95 %) = 4,6, (- 3,0 a 12,2).	⊕⊕○○
TNS (NPI, CMAI) ECCA ⁽⁴⁵⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa THC 1.5–3 mg. n=22 Grupo control - n=22	NPI total: p=0.22: THC vs. Placebo = - 0.5 (-3.1 a 2.2). CMAI: -1.5 (-4.0 to 1.0) p= 0.51	⊕⊕○○
Agitación nocturna (actigrafía), agitación (NPI) ECCA ⁽⁴⁶⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa n=2 Grupo control - n=2	Sin datos	⊕○○○
Peso corporal, trastornos del comportamiento y reacciones adversas. ECCA ⁽⁴⁷⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa Dronabinol 5 mg. n=15 Grupo control - n=15	Sin datos.	⊕○○○
Resultados físicos (peso, TA, glicemia), TNS (NPI, MMSE) y efectos adversos. (ECEA) ⁽⁴⁸⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa THC 5-15 mg. n=11 Sin grupo control	NPI total Z= -2.67 p < 0.01.	⊕○○○
Actividad motora nocturna (actigrafía, NPI) y efectos adversos. (ECEA) ⁽⁴⁹⁾	Con limitaciones, pero sin contradicciones, ni sesgos e imprecisiones	Evidencia directa Dronabinol 2,5 mg. n=6 Sin grupo control	NPI total (z=-2,207, P=0,027) CMAI= 59% [13-85%] p= 0,028.	⊕○○○

⊕○○○ – muy bajo: cualquier estimación del efecto tiene muy poca confianza. El efecto estimado puede ser muy distinto al real.

⊕⊕○○ – bajo: cualquier estimación del efecto tiene confianza limitada. Es probable que estudios posteriores cambien la confianza en la estimación del efecto.

ECEA: ensayos clínicos de etiqueta abierta. ECCA: ensayos clínicos cruzados aleatorizados. ECA: ensayos clínicos aleatorizados.



DISCUSIÓN

Los resultados de un estudio observacional prospectivo, que incluyó a diez pacientes con demencia y problemas graves de comportamiento, mostraron una reducción de la puntuación NPI de 71,1 a 38,3 y CMAI de 74,5 a 47,5; luego de recibir tratamiento mediante CBD y THC en diferentes dosis por dos meses.⁽³⁶⁾

Los efectos significativos de los cannabinoides sobre las TNS en personas con demencia (CMAI = -0,80 (IC 95%), [-1,45 a -0,16]; NPI = -0,61 (IC 95%), [-1,07 a -0,15]), quedaron establecidos por autores de una revisión sistemática con metaanálisis.⁽⁵⁰⁾

El dronabinol es un agonista parcial de CB1 y CB2, este se obtiene cuando se purifica el THC, que resulta menos eficaz en comparación con el producto de la combinación con otros cannabinoides como el CBD. Esta sustancia es menos eficaz que la nabilona en dosis bajas debido a los niveles de biodisponibilidad (4-20%).⁽⁵⁰⁾

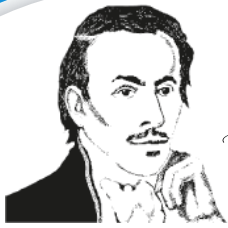
Algunos antipsicóticos se prescriben con frecuencia produciendo mejoras modestas, pero sin generar cambios en las cifras de morbilidad.⁽⁵¹⁾ En una revisión sistemática sobre las reacciones adversas de los cannabinoides que abarcó 23 ensayos controlados aleatorios y 8 estudios observacionales, los autores reportaron 4779 eventos adversos; de los que, el 96,6% fueron no graves.⁽⁵²⁾

En otra revisión sistemática que abordó 12 estudios sobre la seguridad y eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia, se determinó que el perfil de seguridad de los cannabinoides fue aceptable, encontrando un predominio de efectos adversos leves: sedación, somnolencia y fatiga.⁽⁵³⁾

La insuficiencia de financiación por parte de los estados para la investigación sobre los posibles usos medicinales del cannabis, la dificultad para la interpretación de la evidencia disponible por la heterogeneidad de compuestos y la falta de análisis económicos eficientes en salud ha generado un déficit de ensayos clínicos en fase 3. Adicionalmente, los pacientes tienden a tener poca confianza en la factibilidad farmacéutica de esas sustancias.⁽⁵⁴⁾

CONCLUSIONES

Se constató un insuficiente número de estudios sobre el uso medicinal del cannabis medicinal, principalmente ensayos clínicos controlados aleatorizados. Además, la mayoría de las publicaciones disponibles reflejan limitaciones de orden metodológico.



Los resultados mostraron niveles adecuados de seguridad en el uso medicinal de los cannabinoides, sin que se reportaran eventos adversos graves o desenlaces mortales relacionados con las intervenciones; existiendo reportes de nivel leves o moderados únicamente y con incidencia similar en los grupos estudio y control.

Aunque, no se hallaron diferencias significativas de la efectividad entre los diferentes tipos de cannabinoides ni entre las dosis empleadas, la Nabilona administrada mediante un 1–2 mg/día por vía oral tuvo resultados más prometedores en el tratamiento de los síntomas TNS en pacientes con demencia.

Conflictos de intereses: los autores declaran que no existen.

Declaración de contribución:

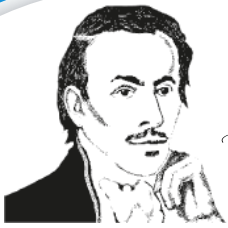
Néstor Israel Quinapanta Castro trabajó en la concepción, la búsqueda sistemática, el análisis y la redacción del documento.

Arianna Lilibeth Molina Salcedo hizo búsqueda de información y selección de los estudios.

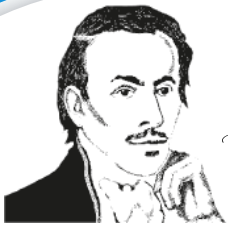
Elisabet Navarro Tapia desarrolló revisión crítica y correcciones a la redacción final del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paunescu H, Dima L, Ghita I, Coman L, Ifteni PI, Fulga I, et al. A Systematic Review of Clinical Studies on the Effect of Psychoactive Cannabinoids in Psychiatric Conditions in Alzheimer Dementia. *Am J Ther* [Internet]. 2020 [citado 14 May 2022]; 27(3): e249–e269. Disponible en: https://journals.lww.com/americantherapeutics/Abstract/2020/06000/A_Systematic_Review_of_Clinical_Studies_on_the.4.aspx. <http://dx.doi.org/10.1097/MJT.0000000000001120>.
2. Sherman C, Ruthirakuhan M, Vieira D, Lanctôt KL, Herrmann N. Cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms, pain and weight loss in dementia. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado 14 May 2022]; 31(2): 140–146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29256923/#:~:text=Summary%3A%20Findings%20from%20trials%20with,management%20in%20patients%20with%20dementia>. <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000399>.
3. 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 Review* [Internet]. 2021 [citado 14 May 2022]; (9). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012820.pub2/full>. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012820.pub2>.

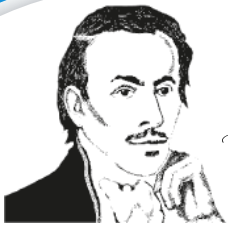


4. Outen JD, Burhanullah MH, Vandrey R, Amjad H, Harper DG, Patrick RE, et al. Cannabinoids for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2021 [citado 15 May 2022]; 29(12): 1253–1263. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748121000300>. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2021.01.015>.
5. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *JAMA* [Internet]. 2002 [citado 15 May 2022]; 288(12): 1475–1483. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195320>. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.288.12.1475>.
6. Sánchez M, Rodríguez T, Pérez E, Gay F. Síntomas neuropsiquiátricos en personas con demencia relacionados con el confinamiento por la pandemia de la COVID-19. Revisión sistemática exploratoria. *Rev Neurol* [Internet]. 2022 [citado 15 May 2022]; 74(3): 83–92. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/2021356#:~:text=Los%20s%C3%ADntomas%20neuropsiqui%C3%A1tricos%20que%20m%C3%A1s,la%20depresi%C3%B3n%20y%20la%20apat%C3%ADa>.
7. Brodaty H, Connors MH, Xu J, Woodward M, Ames D. The course of neuropsychiatric symptoms in Dementia: A 3-year longitudinal study. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015 [citado 15 May 2022]; 16(5): 380–387. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1525861014008433>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.12.018>.
8. Demencia [Internet]. World Health Organization; 2021 [citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia#:~:text=Ratesofdementia,and139millionin2050>.
9. Buitrago F, Morales Gabardino JA. Demencia. *FMC Aten Primaria* [Internet]. 2011 [citado 16 May 2022]; 18(10): 646–647. Disponible en: <http://www.fmc.es/es-demencia-articulo-X1134207211596611>.
10. Assessing the socioeconomic impact of Alzheimer's disease in Western Europe and Canada [Internet]. London: The Economist Intelligence Unit.; 2017 [citado 16 May 2022]. Disponible en: <https://eiperspectives.economist.com/sites/default/files/AssessingthesocioeconomicimpactofAlzheimer'sinwesternEuropeandCanada.pdf>.
11. Martín-Carrasco M, Bulbena-Vilarrasa A. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer. *Psiquiatr Biológica* [Internet]. 2003 [citado 28 May 2022]; 10(4): 119–132. Disponible en:

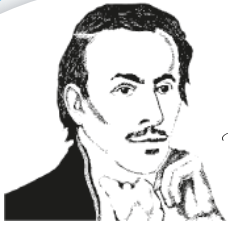


<http://www.elsevier.es/es-revista-psiquiatria-biologica-46-articulo-diagnostico-precoz-enfermedad-alzheimer-13053498>.

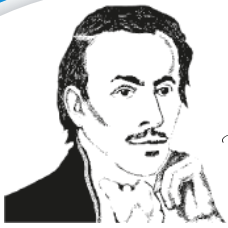
12. Musa G, Henríquez F, Muñoz-Neira C, Delgado C, Lillo P, Slachevsky A. Utility of the neuropsychiatric inventory questionnaire (NPI-Q) in the assessment of a sample of patients with Alzheimer's disease in Chile. *Dement e Neuropsychol* [Internet]. 2017 [citado 28 May 2022]; 11(2): 129–136. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/dn/a/SKr8JNxxqGZy4VZXTzGqmdKw/?lang=en>. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-020005>.
13. Griffiths AW, Albertyn CP, Burnley NL, Creese B, Walwyn R, Holloway I, et al. Validation of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory Observational (CMAI-O) tool. *Int Psychogeriatrics* [Internet]. 2020 [citado 28 May 2022]; 32(1): 75–85. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/validation-of-the-cohenmansfield-agitation-inventory-observational-cmaio-tool/750293F0CA21221035931C34C1747A66>. <http://dx.doi.org/10.1017/S1041610219000279>.
14. Perng CH, Chang YC, Tzang RF. The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2018 [citado 28 May 2022]; 235(5): 1571–1580. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-018-4867-y>. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-018-4867-y>.
15. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: The CitAD randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2014 [citado 29 May 2022]; 311(7): 682–691. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1829989>. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.93>.
16. Rosenberg PB, Lanctôt KL, Drye LT, Herrmann N, Scherer RW, Bachman DL, et al. Safety and efficacy of methylphenidate for apathy in Alzheimer's Disease: A randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2013 [citado 29 May 2022]; 74(8): 810–816. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/jcp/neurologic/dementia/safety-efficacy-methylphenidate-apaty-alzheimers/>. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.12m08099>.
17. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: Phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2008 [citado 29 May 2022]; 165(7): 844–854. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2008.07111779>. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111779>.



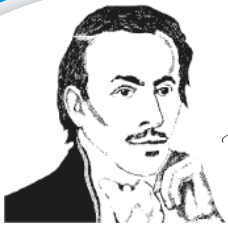
18. Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, et al. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2021 [citado 25 May 2022]; 372(532). Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n532>. <https://doi.org/10.1136/bmj.n532>.
19. Chareernboon T, Lerthattasilp T, Supasitthumrong T. Effectiveness of Cannabinoids for Treatment of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Clin Gerontol* [Internet]. 2021 [citado 23 May 2022]; 44(1):16–24. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07317115.2020.1742832>. <http://dx.doi.org/10.1080/07317115.2020.1742832>.
20. Aso E, Ferrer I. Cannabinoids for treatment of alzheimer's disease: Moving toward the clinic. *Front Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 23 May 2022]; 5. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2014.00037/full>. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2014.00037>.
21. Aso E, Juvés S, Maldonado R, Ferrer I. CB2 cannabinoid receptor agonist ameliorates alzheimer-like phenotype in A β PP/PS1 mice. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2013 [citado 30 May 2022]; 35(4): 847–858. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad130137>. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-130137>.
22. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* [Internet]. 2014 [citado 30 May 2022]; 82(17): 1556–1563. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad130137>. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>.
23. Watt G, Karl T. In vivo evidence for therapeutic properties of cannabidiol (CBD) for alzheimer's disease. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017 [citado 30 May 2022]; 8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00020/full>. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2017.00020>.
24. Schoch CL, Ciufo S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: A comprehensive update on curation, resources and tools. *Database (Oxford)* [Internet]. 2020 [citado 03 Jun 2022]; 2020. Disponible en: <https://academic.oup.com/database/article/doi/10.1093/database/baaa062/5881509>. <http://dx.doi.org/10.1093/database/baaa062>.
25. Mechoulam R, Hanuš L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids* [Internet]. 2000 [citado 03 Jun 2022]; 108(1–2): 1–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009308400001845?via%3Dihub>. [http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084\(00\)00184-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0009-3084(00)00184-5).



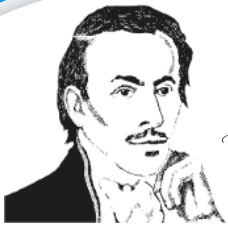
26. Atakan Z. Cannabis, a complex plant: Different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2012 [citado 03 Jun 2022]; 2(6): 241–254. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125312457586>. <http://dx.doi.org/10.1177/2045125312457586>.
27. Pertwee RG. The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ 9-tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2008 [citado 03 Jun 2022]; 153(2): 199–215. Disponible en: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/sj.bjp.0707442>. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0707442>.
28. Pratt M, Stevens A, Thuku M, Butler C, Skidmore B, Wieland LS, et al. Benefits and harms of medical cannabis: A scoping review of systematic reviews. *Syst Rev* [Internet]. 2019 [citado 05 Jun 2022]; 320. Disponible en: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13643-019-1243-x>. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1243-x>.
29. Stella F, Valiengo LCL, Paula VJR De, Augusto C, Lima DM, Forlenza O V. Medical cannabinoids for treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Trends Psychiat Psychoth* [Internet]. 2021 [citado 04 Jun 2022]; 43(4): 243–255. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0288>. <http://dx.doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0288>.
30. Reglamento para el uso terapeutico del cannabis Medicinal. Acuerdo Minist 148 [Internet]. Quito: Ministerio de salud; 2021 [citado 04 Jun 2022]. Disponible en: https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2021/06/Acuerdo-Ministerial-148_Reglamento-para-el-uso-terapeutico-prescripcion-y-dispensacion-del-cannabis-medicinal-y-productos-farmaceuticos-que-contienen-cannabinoides.pdf.
31. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 06 Jun 2022]; 74(9): 790–799. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748?via%3Dihub>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>.
32. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 [citado 06 Jun 2022]; 343(5928): 1–9. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>.
33. Aguayo-albasini L, Flores-pastor B. Sistema GRADE : clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. *Cirugía Española*. 2016;92(2):82–8.



34. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andrezza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, et al. Agitation, Oxidative Stress, and Cytokines in Alzheimer Disease: Biomarker Analyses From a Clinical Trial With Nabilone for Agitation. *J Geriatr Psychiatry Neurol* [Internet]. 2020 [citado 10 Jun 2022]; 33(4): 175–184. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988719874118>. <http://dx.doi.org/10.1177/0891988719874118>.
35. Ruthirakuhan M, Herrmann N, Andrezza AC, Verhoeff NPLG, Gallagher D, Black SE, et al. 24S-Hydroxycholesterol Is Associated with Agitation Severity in Patients with Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease: Analyses from a Clinical Trial with Nabilone. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2019 [citado 10 Jun 2022]; 71(1): 21–31. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad190202>. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-190202>.
36. Broers B, Patà Z, Mina A, Wampfler J, De Saussure C, Pautex S. Prescription of a THC/CBD-Based Medication to Patients with Dementia: A Pilot Study in Geneva. *Med Cannabis Cannabinoids* [Internet]. 2019 [citado 12 Jun 2022]; 2(1): 56–9. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/498924>. <http://dx.doi.org/10.1159/000498924>.
37. Gopalakrishna G, Srivathsal Y, Kaur G. Cannabinoids in the management of frontotemporal dementia: A case series. *Neurodegener Dis Manag* [Internet]. 2021 [citado 12 Jun 2022]; 11(1): 61–64. Disponible en: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmt-2020-0048>. <http://dx.doi.org/10.2217/nmt-2020-0048>.
38. Van Den Elsen GAH, Tobben L, Ahmed AIA, Verkes RJ, Kramers C, Marijnissen RM, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 [citado 15 Jun 2022]; 31(2): 184–191. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116665357>. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116665357>.
39. Jansen APD, van Hout HPJ, Nijpels G, Rijmen F, Dröes RM, Pot AM, et al. Effectiveness of case management among older adults with early symptoms of dementia and their primary informal caregivers: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2011 [citado 15 Jun 2022]; 48(8): 933–943. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020748911000435?via%3Dihub>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2011.02.004>.
40. Defrancesco M, Hofer A. Cannabinoid as Beneficial Replacement Therapy for Psychotropics to Treat Neuropsychiatric Symptoms in Severe Alzheimer's Dementia: A Clinical Case Report. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 [citado 14 Jun 2022]; 11: 1–4. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00413/full>. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2020.00413>.



41. Passmore MJ. The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2008 [citado 16 Jun 2022]; 23(1): 116–117. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.1828>. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1828>.
42. Woodward MR, Harper DG, Stolyar A, Forester BP, Ellison JM. Dronabinol for the treatment of agitation and aggressive behavior in acutely hospitalized severely demented patients with noncognitive behavioral symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado 16 Jun 2022]; 22(4): 415–419. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748112000942>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2012.11.022>.
43. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 17 Jun 2022]; 27(11): 1161–1173. Disponible en: [https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(12\)00094-2/fulltext](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(12)00094-2/fulltext). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.002>.
44. Van Den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Kramers C, Feuth T, Rosenberg PB, et al. Tetrahydrocannabinol for neuropsychiatric symptoms in dementia A randomized controlled trial. *Neurology* [Internet]. 2015 [citado 17 Jun 2022]; 84(23). Disponible en: <https://n.neurology.org/content/84/23/2338>. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000001675>.
45. Van Den Elsen GAH, Ahmed AIA, Verkes RJ, Feuth T, Van Der Marck MA, Olde Rikkert MGM. Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *Ame J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2015 [citado 17 Jun 2022]; 23(12): 1214–1224. Disponible en: [https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481\(15\)00225-0/fulltext](https://www.ajgponline.org/article/S1064-7481(15)00225-0/fulltext). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.011>.
46. Walther S, Schüpbach B, Seifritz E, Homan P, Strik W. Randomized, controlled crossover trial of dronabinol, 2.5 mg, for agitation in 2 patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2011 [citado 17 Jun 2022]; 31(2): 256–258. Disponible en: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Citation/2011/04000/Randomized,_Controlled_Crossover_Trial_of.31.aspx. <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820e861c>.
47. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 1997 [citado 27 Jun 2022]; 12(9): 913–919. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9309469/>.



48. Shelef A, Barak Y, Berger U, Paleacu D, Tadger S, Plopsky I, et al. Safety and Efficacy of Medical Cannabis Oil for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: An-Open Label, Add-On, Pilot Study. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2016 [citado 27 Jun 2022]; 51(1): 15–19. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad150915>. <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-150915>.
49. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology* [Internet]. 2006 [citado 27 Jun 2022]; 185(4): 524–528. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-006-0343-1>. <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-006-0343-1>.
50. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian J Psychiat* [Internet]. 2020 [citado 30 Jun 2022]; 65(6): 365–376. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743719892717>. <http://dx.doi.org/10.1177/0706743719892717>.
51. Ballard C, Creese B, Corbett A, Aarsland D. Atypical antipsychotics for the treatment of behavioral and psychological symptoms in dementia, with a particular focus on longer term outcomes and mortality. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2011 [citado 02 Jul 2022]; 10(1): 35–43. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2010.506711>. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2010.506711>.
52. Wang T, Colled JP, Shapiro S, Ware M. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ* [Internet]. 2008 [citado 02 Jul 2022]; 178(13): 1669–1678. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/178/13/1669>. <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.071178>.
53. Hillen JB, Soulsby N, Alderman C, Caughey GE. Safety and effectiveness of cannabinoids for the treatment of neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ther Adv Drug Saf* [Internet]. 2019 [citado 06 Jul 2022]; 10. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2042098619846993>. <http://dx.doi.org/10.1177/2042098619846993>.
54. Schlag AK, O'Sullivan SE, Zafar RR, Nutt DJ. Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics. *Neuropharmacology* [Internet]. 2021 [citado 06 Jul 2022]; 191. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390821001404?via%3Dihub>. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108586>.