



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**EVIDENCIA FITOQUÍMICA Y FARMACOLÓGICA DEL  
CANNABIS MEDICINAL EN LA SALUD MENTAL: UNA  
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA  
CIENTÍFICA- ENERO 2012 A DICIEMBRE 2022**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO  
FARMACÉUTICO**

**HERNÁNDEZ ESCATE, MARÍA** <https://orcid.org/0009-0009-8617-942X>

**LÁZARO ALVARADO, MARLENE** <https://orcid.org/0009-0000-2241-8043>

**ASESORA:**

**Mg. HERNÁNDEZ PEVES, MARÍA MARTHA**

<https://orcid.org/0000-0001-8632-9816>

**LIMA – PERÚ**

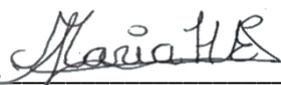
## 2023DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, Hernández Escate María del Rosario, con DNI 41726383 en mi condición de autor(a) de la tesis presentada para optar el TITULO PROFESIONAL de Químico Farmacéutico de título “Evidencia fitoquímica y farmacológica del cannabis medicinal en la salud mental: una revisión sistemática de la literatura científica - enero 2012 a diciembre del 2022”, **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para publicar de manera indefinida en el repositorio institucional, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Indicar que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud 24% y, que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

Conforme a lo indicado firmo el presente documento dando conformidad a lo expuesto.

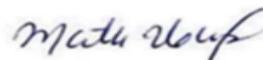
Lima, 24 de noviembre del 2023.



(Nombre y Firma)

Firma del autor:

María del Rosario Hernández Escate  
DNI 41726383



(Nombre y Firma)

Firma del Asesor

María Martha Hernández Peves  
DNI 15450009

1. Apellidos y Nombres
2. DNI
3. Grado o título profesional
4. Título del trabajo de Investigación
5. Porcentaje de similitud

## DECLARACIÓN JURADA DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD

Yo, **Lázaro Alvarado, Marlene Enriqueta**, con DNI **09651342** en mi condición de autor(a) de la tesis presentada para optar el TITULO PROFESIONAL de **Químico Farmacéutico** de título “**Evidencia fitoquímica y farmacológica del cannabis medicinal en la salud mental: una revisión sistemática de la literatura científica - enero 2012 a diciembre del 2022**”, **AUTORIZO** a la Universidad María Auxiliadora (UMA) para publicar de manera indefinida en el repositorio institucional, el archivo digital que estoy entregando, en cumplimiento a la Ley N°30035 que regula el Repositorio Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación de acceso abierto y su respectivo Reglamento.

Indicar que dicho documento es **ORIGINAL** con un porcentaje de similitud 24% y, que se han respetado los derechos de autor en la elaboración del mismo. Además, recalcar que se está entregado la versión final del documento sustentado y aprobado por el jurado evaluador.

Conforme a lo indicado firmo el presente documento dando conformidad a lo expuesto.

Lima, 24 de noviembre del 2023.

(Nombre y Firma)

Firma del autor:

Marlene Enriqueta Lázaro Alvarado

Peves

DNI 09651342

Firma del Asesor:

María Martha Hernández

DNI 15450009

1. Apellidos y Nombres
2. DNI
3. Grado o título profesional
4. Título del trabajo de Investigación
5. Porcentaje de similitud

# Informe Final HERNANDEZ\_LAZARO

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>www.mdpi.com</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>2</b>	<b>www.frontiersin.org</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>www.researchgate.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>www.wjgnet.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>jcannabisresearch.biomedcentral.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>wjgnet.com</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>journals.viamedica.pl</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	<b>www.cambridge.org</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>
<b>9</b>	<b>www1.racgp.org.au</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1%</b>

10	<a href="http://spp.org.br">spp.org.br</a> Fuente de Internet	<1%
11	<a href="http://www.cannabis-med.org">www.cannabis-med.org</a> Fuente de Internet	<1%
12	<a href="http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a> Fuente de Internet	<1%
13	<a href="http://ir.lib.uwo.ca">ir.lib.uwo.ca</a> Fuente de Internet	<1%
14	<a href="http://curis.ku.dk">curis.ku.dk</a> Fuente de Internet	<1%
15	<a href="http://entheonation.com">entheonation.com</a> Fuente de Internet	<1%
16	<a href="http://vbn.aau.dk">vbn.aau.dk</a> Fuente de Internet	<1%
17	Submitted to TAFE Queensland Brisbane Trabajo del estudiante	<1%
18	<a href="http://ouci.dntb.gov.ua">ouci.dntb.gov.ua</a> Fuente de Internet	<1%
19	<a href="http://watermark.silverchair.com">watermark.silverchair.com</a> Fuente de Internet	<1%
20	<a href="http://eprints.soton.ac.uk">eprints.soton.ac.uk</a> Fuente de Internet	<1%
21	Submitted to University of Newcastle Trabajo del estudiante	<1%

22	s3-ap-southeast-2.amazonaws.com Fuente de Internet	<1 %
23	Submitted to Anglia Ruskin University Trabajo del estudiante	<1 %
24	Submitted to University of Greenwich Trabajo del estudiante	<1 %
25	repositorio.unican.es Fuente de Internet	<1 %
26	www.nature.com Fuente de Internet	<1 %
27	Submitted to Texas A&M University, College Station Trabajo del estudiante	<1 %
28	onlinelibrary.wiley.com Fuente de Internet	<1 %
29	www.uniqskills.com Fuente de Internet	<1 %
30	Matan Birenboim, David Kenigsbuch, Jakob A. Shimshoni. "Novel fluorescence spectroscopy method coupled with N - PLS - R and PLS - DA models for the quantification of cannabinoids and the classification of cannabis cultivars", Phytochemical Analysis, 2023 Publicación	<1 %

31 Sara Palmieri, Marcello Mascini, Eleonora Oliva, Eduardo Viteritti et al. " Cannabinoid Profile in L. Samples by Means of LC-MRM/IDA/EPI Analysis: A New Approach for Cultivar Classification ", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022

Publicación

<1 %

32 Submitted to South College

Trabajo del estudiante

<1 %

33 [estudogeral.sib.uc.pt](http://estudogeral.sib.uc.pt)

Fuente de Internet

<1 %

34 Federica Bianchi, Sophie Pautex, James Wampfler, François Curtin, Youssef Daali, Jules Alexandre Desmeules, Barbara Broers. "Medical cannabinoids for painful symptoms in patients with severe dementia: a randomized, double-blind cross-over placebo-controlled trial protocol", Frontiers in Pain Research, 2023

Publicación

<1 %

35 Matteo Bonoli, Vito Verardo, Emanuele Marconi, Maria Fiorenza Caboni. " Antioxidant Phenols in Barley ( L.) Flour: Comparative Spectrophotometric Study among Extraction Methods of Free and Bound Phenolic Compounds ", Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2004

Publicación

<1 %

36	<a href="https://journals.stfm.org">journals.stfm.org</a> Fuente de Internet	<1 %
37	<a href="https://link.springer.com">link.springer.com</a> Fuente de Internet	<1 %
38	<a href="https://open.library.ubc.ca">open.library.ubc.ca</a> Fuente de Internet	<1 %
39	<a href="https://www.cannabisskunksense.co.uk">www.cannabisskunksense.co.uk</a> Fuente de Internet	<1 %
40	<a href="https://www.leafly.com">www.leafly.com</a> Fuente de Internet	<1 %
41	Chao-Ran Li, Liu-Xiu Yang, Zi-Fan Guo, Hua Yang, Ying Zhang, You-Mei Wang, Guan-Zhong Zhang, Ping Li, Wen Gao. "LC-MS-based untargeted metabolomics reveals chemical differences of Cannabis leaves from different regions of China", <i>Industrial Crops and Products</i> , 2022 Publicación	<1 %
42	<a href="https://ojs.brazilianjournals.com.br">ojs.brazilianjournals.com.br</a> Fuente de Internet	<1 %
43	<a href="https://www.iasusa.org">www.iasusa.org</a> Fuente de Internet	<1 %
44	<a href="https://www.icmag.com">www.icmag.com</a> Fuente de Internet	<1 %
45	<a href="https://www.karger.com">www.karger.com</a>	

	Fuente de Internet	<1 %
46	Alessia Ligresti, Luciano De Petrocellis, Vincenzo Di Marzo. "From Phytocannabinoids to Cannabinoid Receptors and Endocannabinoids: Pleiotropic Physiological and Pathological Roles Through Complex Pharmacology", <i>Physiological Reviews</i> , 2016 Publicación	<1 %
47	<a href="http://www.jpccr.eu">www.jpccr.eu</a> Fuente de Internet	<1 %
48	Alex M. Kasman, Hriday P. Bhambhvani, Genester Wilson-King, Michael L. Eisenberg. "Assessment of the Association of Cannabis on Female Sexual Function With the Female Sexual Function Index", <i>Sexual Medicine</i> , 2020 Publicación	<1 %
49	Submitted to Virginia Commonwealth University Trabajo del estudiante	<1 %
50	<a href="http://virtualheadachespecialist.com">virtualheadachespecialist.com</a> Fuente de Internet	<1 %
51	<a href="http://gh.bmj.com">gh.bmj.com</a> Fuente de Internet	<1 %
52	<a href="http://www.rjptonline.org">www.rjptonline.org</a> Fuente de Internet	<1 %

53	<a href="http://orca.cardiff.ac.uk">orca.cardiff.ac.uk</a> Fuente de Internet	<1 %
54	<a href="http://vapywednesday.com">vapywednesday.com</a> Fuente de Internet	<1 %
55	Takashi Ohtsuki, J. Brent Friesen, Shao-Nong Chen, James B. McAlpine, Guido F. Pauli. " Selective Preparation and High Dynamic-Range Analysis of Cannabinoids in "CBD Oil" and Other Preparations ", Journal of Natural Products, 2022 Publicación	<1 %
56	<a href="http://www.ejcrim.com">www.ejcrim.com</a> Fuente de Internet	<1 %
57	Tomer Goldberg, Yonatan Redlich, David Yogev, Tsvia Fay-Karmon, Sharon Hassin-Baer, Saar Anis. "Long-term safety of medical Cannabis in Parkinson's disease: A retrospective case-control study", Parkinsonism & Related Disorders, 2023 Publicación	<1 %
58	<a href="http://academictree.org">academictree.org</a> Fuente de Internet	<1 %
59	Submitted to The University of Notre Dame Trabajo del estudiante	<1 %
60	Submitted to University College London Trabajo del estudiante	<1 %

61	<a href="http://ubccpd.ca">ubccpd.ca</a> Fuente de Internet	<1 %
62	Neta HaGani, Sharon Sznitman, Michael Dor, Gil Bar-Sela, Dana Oren, Lilia Margolis-Dorfman, Itay Goor-Aryeh, Manfred S Green. "Attitudes Toward the Use of Medical Cannabis and the Perceived Efficacy, Side-effects and Risks: A Survey of Patients, Nurses and Physicians", Journal of Psychoactive Drugs, 2021 Publicación	<1 %
63	<a href="http://open.uct.ac.za">open.uct.ac.za</a> Fuente de Internet	<1 %
64	Saša Đurović, Rubén Domínguez, Mirian Pateiro, Nemanja Teslić, José M. Lorenzo, Branimir Pavlić. "Industrial hemp nutraceutical processing and technology", Elsevier BV, 2022 Publicación	<1 %
65	<a href="https://assets.researchsquare.com">assets.researchsquare.com</a> Fuente de Internet	<1 %
66	<a href="http://eurekaselect.com">eurekaselect.com</a> Fuente de Internet	<1 %
67	Debra A. Hunt, Joanne Keefe, Tammy Whitehead, Amber Littlefield. "Understanding	<1 %

## Cannabis", The Journal for Nurse Practitioners, 2020

Publicación

---

68	<a href="https://theses.gla.ac.uk">theses.gla.ac.uk</a> Fuente de Internet	<1 %
69	<a href="https://www.verywellhealth.com">www.verywellhealth.com</a> Fuente de Internet	<1 %
70	Noa Raz, Aharon M. Eyal, Elyad M. Davidson. "Optimal Treatment with Cannabis Extracts Formulations Is Gained via Knowledge of Their Terpene Content and via Enrichment with Specifically Selected Monoterpenes and Monoterpenoids", <i>Molecules</i> , 2022 Publicación	<1 %
71	Ozlem Akgur, Muhammad Aasim. "Deciphering the iPBS retrotransposons based genetic diversity of nanoparticles induced in Vitro seedlings of industrial hemp ( <i>Cannabis sativa</i> L.)", <i>Molecular Biology Reports</i> , 2022 Publicación	<1 %
72	<a href="https://www.scielo.br">www.scielo.br</a> Fuente de Internet	<1 %
73	<a href="https://www.umfiasi.ro">www.umfiasi.ro</a> Fuente de Internet	<1 %
74	Submitted to Canterbury Christ Church University	<1 %

---

75	Oier Aizpurua-Olaizola, Umut Soydaner, Ekin Öztürk, Daniele Schibano et al. " Evolution of the Cannabinoid and Terpene Content during the Growth of Plants from Different Chemotypes ", Journal of Natural Products, 2016 Publicación	<1 %
76	harald-walach.de Fuente de Internet	<1 %
77	revistas.unla.edu.ar Fuente de Internet	<1 %
78	Submitted to Queen Mary and Westfield College Trabajo del estudiante	<1 %
79	agrivita.ub.ac.id Fuente de Internet	<1 %
80	cannabis-med.org Fuente de Internet	<1 %
81	grannystormcrowdlist.wordpress.com Fuente de Internet	<1 %
82	worldwidescience.org Fuente de Internet	<1 %
83	Submitted to Coventry University Trabajo del estudiante	<1 %

---

84	<a href="https://mdpi-res.com">mdpi-res.com</a> Fuente de Internet	<1 %
85	<a href="https://eprints.nottingham.ac.uk">eprints.nottingham.ac.uk</a> Fuente de Internet	<1 %
86	Submitted to Adtalem Global Education, Inc. Trabajo del estudiante	<1 %
87	Jessica Pandohee, Emmanuel Kyereh, Saurabh Kulshrestha, Baojun Xu, Mohamad Fawzi Mahomoodally. "Review of the recent developments in metabolomics-based phytochemical research", Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2021 Publicación	<1 %
88	<a href="https://www.sydney.edu.au">www.sydney.edu.au</a> Fuente de Internet	<1 %
89	Submitted to Universiti Teknologi MARA Trabajo del estudiante	<1 %
90	Eric J. Downer. " Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in L. ", ACS Chemical Neuroscience, 2020 Publicación	<1 %
91	Submitted to Southern New Hampshire University - Continuing Education Trabajo del estudiante	<1 %
92	<a href="https://cannalib.eu">cannalib.eu</a> Fuente de Internet	<1 %

93	<a href="http://www.longdom.org">www.longdom.org</a> Fuente de Internet	<1 %
94	So-Young Park, Darrick S. H. L. Kim. "Discovery of Natural Products from that Protect Cells from Beta-Amyloid Insult: A Drug Discovery Effort against Alzheimer's Disease ", <i>Journal of Natural Products</i> , 2002 Publicación	<1 %
95	Submitted to Johns Hopkins University - Bologna Center Trabajo del estudiante	<1 %
96	<a href="http://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com">bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com</a> Fuente de Internet	<1 %
97	<a href="http://doaj.org">doaj.org</a> Fuente de Internet	<1 %
98	Linda A. Parker, Erin M. Rock, Raphael Mechoulam. "References", MIT Press, 2022 Publicación	<1 %
99	<a href="http://pubs.acs.org">pubs.acs.org</a> Fuente de Internet	<1 %
100	<a href="http://zenodo.org">zenodo.org</a> Fuente de Internet	<1 %
101	Breedlove, S. Marc. "Behavioral Neuroscience", <i>Behavioral Neuroscience</i> , 2023 Publicación	<1 %

102	<p>Aviad Schnapp, Moria Harel, Dalit Cayam-Rand, Hanoch Cassuto, Lola Polyansky, Adi Aran. "A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ", <i>Biomedicines</i>, 2022</p> <p>Publicación</p>	<1 %
103	<p>med.ohio.gov</p> <p>Fuente de Internet</p>	<1 %
104	<p>www.ajmc.com</p> <p>Fuente de Internet</p>	<1 %
105	<p>Manica Balant, Airy Gras, Mario Ruz, Joan Vallès, Daniel Vitales, Teresa Garnatje. "Traditional uses of Cannabis: An analysis of the CANNUSE database", <i>Journal of Ethnopharmacology</i>, 2021</p> <p>Publicación</p>	<1 %
106	<p>"Cannabis in Medicine", Springer Science and Business Media LLC, 2020</p> <p>Publicación</p>	<1 %
107	<p>Islam Shehata, Ahmed Hashim, Ahmed Saad Elsaedy, Anagha Nair, Ivan Urits, Omar Viswanath, Alan D. Kaye, Marian Habib. "Cannabinoids and Their Role in Chronic Pain Treatment: Current Concepts and a</p>	<1 %

Comprehensive Review", Health Psychology  
Research, 2022

Publicación

---

108

Veevarin Charoenporn, Thammanard  
Charernboon, Clare J Mackie. "Medical  
Cannabis as a Substitute for Prescription  
Agents: A Systematic Review and Meta-  
analysis", Journal of Substance Use, 2022

Publicación

---

<1%

109

[www.webmd.com](http://www.webmd.com)

Fuente de Internet

---

<1%

## DEDICATORIA

Dedico mi trabajo de tesis a mis padres. Un sentimiento especial de gratitud a ellos, cuyas palabras de aliento y empuje por su persistencia a continuar por el camino de la sabiduría y el saber. Ellos durante los últimos meses, me han alentado con su atención más profunda y verdadera para finalizar el informe final con honestidad y autoconfianza.

A mis amigos que confraternizamos durante cinco años en las aulas universitarias donde compartimos un libro, una clase, un lapicero y sobre todo respeto al prójimo.

María del Rosario

Este informe final está dedicado a mis padres, quienes han sido una fuente constante de sacrificio durante los desafíos en mi vida universitaria.

Estoy verdaderamente agradecido por tenerlos en mi vida y quienes siempre me han amado incondicionalmente y cuyos buenos ejemplos me han enseñado a trabajar intensamente por los retos que aspiro conseguir, los amo infinitamente.

Marlene Enriqueta

## **AGRADECIMIENTO**

Estamos agradecidas de nuestra Licenciada Universidad María Auxiliadora por su amable cooperación y estímulo que nos han apoyado a encaminar nuestra formación profesional. Asimismo, al personal administrativo que en todo momento fueron grandes anfitriones con su cordialidad y amabilidad durante la gestión de los trámites y requisitos solicitados.

Agradecemos a nuestra asesora y Magíster Hernández Peves, María Martha por su orientación y supervisión constante, así como por proporcionar la información necesaria en relación con el informe final. Su persistente orientación y su capacidad de compartir su amplia experiencia, nos han hecho comprender el contexto actual de la problemática del tema tratado.

A nuestros docentes, su dinámica, visión, gratitud y motivación nos han inspirado profundamente. Asimismo, nos han enseñado la metodología para llevar a cabo una revisión sistémica y presentar el informe final con la mayor claridad posible. Ha sido un gran privilegio y un honor trabajar y estudiar bajo la dirección de ustedes. Por siempre, nuestros maestros.

A termino, nuestro agradecimiento a todos los profesionales Químicos Farmacéuticos del ámbito de la investigación científica, que nos han apoyado sin interés, para concluir el trabajo de investigación de forma directa o indirectamente, especialmente en los artículos científicos, revistas indexadas, los datos de las revisiones sistemáticas y en el diseño de los instrumentos. No habría sido posible la culminación de la presente, sin el apoyo de ellos.

María del Rosario  
Marlene Enriqueta

# ÍNDICE GENERAL

	<b>Páginas</b>
DEDICATORIA	xvii
AGRADECIMIENTO	xviii
ÍNDICE GENERAL	xix
ÍNDICE DE TABLAS	xx
ÍNDICE DE FIGURAS	xxi
ÍNDICE DE ANEXOS	xxii
RESUMEN	xxiii
ABSTRACT	xxiv
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>6</b>
II.1. Enfoque y diseño de la investigación	6
II.2. Población, muestra y muestreo	6
II.3. Variables de la investigación	7
II.4. Técnicas e instrumentos para la recolección de datos	8
II.5. Plan metodológico para la recolección de datos	8
II.6. Procesamiento del análisis estadístico	9
II.7. Aspectos éticos	9
<b>III. RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	<b>47</b>
IV.1. Discusión	47
IV.2. Conclusiones	54
IV.3. Recomendaciones	55
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>56</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>69</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Páginas</b>
<b>Tabla 1.</b> Bases de datos de revistas electrónicas	11
<b>Tabla 2.</b> Países incluidos en la revisión sistemática	12
<b>Tabla 3.</b> Tipos de diseño farmacológico	14
<b>Tabla 4.</b> Condiciones de los trastornos mentales en los estudios preclínicos, ensayos clínicos y estudios observacionales	15
<b>Tabla 5.</b> Base de extracción de datos relacionados a los fitoquímicos del género Cannabis	17
<b>Tabla 6.</b> Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica del cannabis medicinal	30

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Metodología utilizada en el proceso de búsqueda, identificación, selección, elegibilidad e inclusión de publicaciones y recopilación de datos	10
<b>Figura 2.</b> Porcentajes de las bases de datos de revistas electrónicas	11
<b>Figura 3.</b> Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática	13
<b>Figura 4.</b> Porcentajes de los tipos de diseño farmacológico	14
<b>Figura 5.</b> Porcentajes de las condiciones de los trastornos mentales en los estudios preclínicos, ensayos clínicos y estudios observacionales	16
<b>Figura 6.</b> Estructuras químicas del CBD y el CBDV	23
<b>Figura 7.</b> Estructuras de los principales fitocannabinoides	24
<b>Figura 8.</b> Derivados cannabinoides, terpenoides, esteroides y flavonoides del <i>Cannabis sativa</i> L.	25
<b>Figura 9.</b> Identificación de terpenos del género <i>Cannabis</i>	26
<b>Figura 10.</b> Identificación de flavonoides en el género <i>Cannabis</i>	27
<b>Figura 11.</b> Tres nuevos estilbenoides de las hojas de cáñamo ( <i>Cannabis sativa</i> L.)	28
<b>Figura 12.</b> Lignanamidas de semilla de cáñamo ( <i>Cannabis sativa</i> L.)	29
<b>Figura 13.</b> Múltiples dianas moleculares del cannabidiol (CBD) en las neuronas	43
<b>Figura 14.</b> El CBD en el mecanismo patogénico de la enfermedad de Alzheimer	44
<b>Figura 15.</b> Mecanismos hipotéticos descritos para las acciones ansiolíticas, antidepresivas y antipsicóticas del cannabidiol	45

## ÍNDICE DE ANEXOS

	<b>Páginas</b>
<b>ANEXO A:</b> Operacionalización de variables	69
<b>ANEXO B:</b> Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos	70

## RESUMEN

**Objetivo:** Revisar de forma sistémica la literatura científica existente sobre las evidencias fitoquímicas y farmacológicas del cannabis medicinal en la salud mental desde enero 2012 a diciembre 2022

**Materiales y métodos:** El presente estudio es de enfoque cualitativo y diseño observacional. Se utilizó la estrategia de ubicación de cinco bases de datos (Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Scopus). La revisión sistemática de la literatura se llevó a cabo durante diez años, evaluando los datos de todos los estudios preclínicos, observacionales y ensayos clínicos del cannabis medicinal.

**Resultados:** Entre los cincuenta artículos, las investigaciones fitoquímicas revelaron que el género Cannabis contiene principalmente los compuestos fitocannabinoides y terpenos. Los compuestos aislados del género Cannabis mostraron numerosos efectos farmacológicos en las condiciones clínicas mentales tales como epilepsia, trastornos del espectro autista, ansiedad y depresión, demencia, esquizofrenia, insomnio, migraña, ansiedad, ansiedad e insomnio, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

**Conclusiones:** En esta revisión resalta que los compuestos esenciales aislados del Cannabis pueden presentar diferentes acciones farmacológicas sobre la salud mental. En la actualidad existen pruebas alentadoras, aunque iniciales, sobre el uso del cannabis medicinal en el tratamiento de diversos trastornos cognitivos.

**Palabras claves:** *Cannabis medicinal, epilepsia, fitocannabinoides, revisión sistémica, salud menta*

## ABSTRACT

**Objective:** To systematically review the existing scientific literature on the phytochemical and pharmacological evidence of medical cannabis in mental health from January 2012 to December 2022

**Materials and methods:** The present study is qualitative in approach and observational in design. The location strategy of five databases (Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect and Scopus) was used. The systematic literature review was conducted over ten years, evaluating data from all preclinical, observational and clinical trials of medical cannabis

**Results:** Among the fifty articles, phytochemical investigations revealed that the genus Cannabis contains mainly phytocannabinoids compounds and terpenes. Compounds isolated from the genus Cannabis showed numerous pharmacological effects on clinical mental conditions such as epilepsy, autism spectrum disorders, anxiety and depression, dementia, schizophrenia, insomnia, migraine, anxiety, anxiety and insomnia, Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

**Conclusions:** This review highlights that essential compounds isolated from Cannabis may have different pharmacological actions on mental health. There is now encouraging, albeit initial, evidence for the use of medical cannabis in the treatment of various cognitive disorders.

**Key words:**

*Medical cannabis, epilepsy, phytocannabinoids, mental health, systematic review.*

## I. INTRODUCCIÓN

La demanda de cannabis de uso terapéutico se está extendiendo rápidamente y está ganando aceptación para diversas afecciones, pero la mayoría de los prescriptores de salud en la materia tienen opiniones diametralmente opuestas sobre los resultados del consumo de cannabis en la salud mental. Entre los millones de personas que consumen cannabis con fines curativos, aproximadamente más del 50% afirma que lo hace para tratar un trastorno mental<sup>1</sup>.

El cannabis ha sido investigado y reconocido por sus fines terapéuticos en época antiguas, y los hechos sugieren que se ha utilizado para tratar una amplia gama de situaciones tradicionales en diferentes naciones, como por ejemplo Asia Central, África y los países árabes<sup>2</sup>.

Solo cuatro naciones están completamente autorizadas el uso de cannabis medicinal: Canadá, Alemania, Israel y los Países Bajos. Los organismos reguladores de los Países Bajos y varios estados de Estados Unidos han legalizado el uso medicinal y/o recreativo, y Canadá el cannabis con fines medicinales puede obtenerse legalmente de productores autorizados para una miríada de afecciones médicas, entre ellos los trastornos mentales<sup>3</sup>. La accesibilidad al cannabis medicinal ha logrado que cerca de 400.000 pacientes en el presente que padecen diversas situaciones clínicas tengan la oportunidad de conseguir cannabis medicinal en Canadá<sup>4</sup>.

En el Reino Unido se legalizó derivados a base de cannabis para uso medicinal en los trastornos mentales. Sin embargo, la mayoría de los prescriptores ingleses no tienen experiencia con el cannabis medicinal y, a menudo, se escuchan comentarios como "No sé qué recetar". Aunque comprensibles, reflejan pobremente una profesión que generalmente da la bienvenida a involucrarse con nuevas terapias<sup>5</sup>. Entretanto, en Australia un marco normativo permite la accesibilidad legal a los derivados de cannabis medicinal. Las principales indicaciones de las autorizaciones fueron el dolor neuropático, tranquilizante y las alteraciones del sueño<sup>6</sup>. Se ha reportado en 10 países, existe la presencia de una asociación positiva entre el consumo de cannabis y la ansiedad, y la ansiedad en conjunto con la depresión<sup>7</sup>.

A pesar del creciente interés de los profesionales de la salud, la gran mayoría de ellos siguen sintiéndose mal preparados para dialogar de los productos derivados cannabinoides con los usuarios<sup>8</sup>. Una encuesta reciente entre oncólogos de EE.UU. reveló que más de la cuarta parte se sentía suficientemente informado para hacer recomendaciones sobre el uso del cannabis medicinal<sup>9</sup>. Del mismo modo, una encuesta transversal de médicos generalistas australianos mostró que el 61,5% había recibido al menos una consulta de un paciente sobre tratamientos basados en cannabinoides, pero sólo el 10% se consideraba con conocimientos suficientes sobre esta clase de medicación<sup>10</sup>.

El impacto potencial del cannabis sobre la salud mental está en coordinación con un amplio grupo de factores, por ejemplo, la edad, el género, las afecciones médicas preexistentes, los antecedentes familiares de enfermedades mentales, la experiencia previa con el consumo de cannabis, la frecuencia y duración del consumo y el tipo de derivado de cannabis<sup>11</sup>. El consumir cannabis puede dar inicio a la psicosis, aumentar la gravedad de los síntomas y empeorar el pronóstico y la calidad de vida de los enfermos de esquizofrenia<sup>12</sup>.

En Perú, se aprobó la Ley 30681, que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis medicinal y sus derivados, tiene por finalidad garantizar el derecho fundamental a la salud y permitir la accesibilidad, de forma específica para uso medicinal y terapéutico, del cannabis y sus productos. Aún más, permite prescribir una gama de productos derivados de cannabis autorizado, para permitir que los pacientes accedan a productos diferentes a base de cannabis, incluido aceites proporcionados por fabricantes y distribuidores aprobados por el gobierno<sup>13</sup>.

De acuerdo a la encuesta de Ipsos-El Comercio, el 44% de los encuestados dijo saber qué es el cannabis medicinal. De manera similar, la salud mental y las condiciones del sueño son las razones más citadas para utilizar cannabis con fines medicinales. Los participantes informaron niveles superiores de eficacia clínica, aunque, reportaron niveles significativos de las reacciones adversas severas, en gran parte en niños y adolescentes<sup>14</sup>.

La investigación en el campo de cannabis medicinal está creciendo a medida que los gobiernos consideran cambiar la política a favor de legalizar el *Cannabis sativa*. Como cualquier esfuerzo de investigación, el estándar de oro para evaluar

la eficacia de un nuevo tratamiento compara el tratamiento con un grupo de placebo. Las evidencias del cannabis medicinal aproximan a la comunidad científica un paso más a identificar para qué condiciones este tratamiento puede ser más útil y cómo se administra mejor<sup>15</sup>.

El cannabis medicinal se refiere a un producto farmacéutico y de subproductos cannabinoides para el tratamiento de un diagnóstico previo o para aliviar los síntomas asociados<sup>16</sup>. Asimismo, el espectro de sustancias categorizadas como cannabis medicinal incluye: fitocannabinoides, que se encuentran en la hierba y las resinas de cannabis, por ejemplo, tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD); cannabinoides purificados que se originan a partir de extractos de cannabis (nabiximols y cannabidiol purificado); y cannabinoides sintéticos (dronabinol y nabilona)<sup>17</sup>.

El cannabis tiene un perfil de seguridad cuestionable y su uso en la medicina humana es muy controvertido, incluso por razones clínicas y de tratamiento. A pesar de los serios efectos adversos del consumo de cannabis, existe el riesgo de desarrollar dependencia del cannabis, exacerbar enfermedades cardiovasculares y el desencadenamiento de trastornos psicóticos<sup>18</sup>.

Se resalta que, el uso excesivo de cannabis medicinal como un enfoque terapéutico en pacientes con trastorno de estrés posttraumático (TEP) es una alternativa cuando el tratamiento con fármacos antipsicóticos, antidepresivos y tranquilizantes en ciertas situaciones es ineficaz. Además, los datos experimentales demostraron resultados prometedores, principalmente en la reducción de las pesadillas y los trastornos del sueño debidos al TEP<sup>19</sup>.

En el contexto internacional, resalta las investigaciones de Tamba et al. (2020) evaluó la toxicidad de los cannabinoides mediante ensayos *in vivo* e *in vitro*, sus propiedades farmacológicas incluida la farmacodinámica y farmacocinética y su identificación en fluidos biológicos animales y humanos. Los autores mencionaron estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los cannabinoides y su aplicación en el dolor con efectos adversos ínfimos, ofreciendo una mejor respuesta como analgésicos efectivos y alternativos<sup>20</sup>.

Lynn et al. (2020), consideraron el objetivo de revisar la literatura de los efectos de los cannabinoides sobre la función sexual femenina. El método fue una búsqueda de artículos entre 1970 y 2019. Los resultados seleccionados fueron

12 estudios en humanos y 8 estudios en animales, los hallazgos indican efectos dependientes de la dosis sobre el deseo sexual femenino y las dosis mínimas facilitan o no tienen ningún efecto. Los investigadores concluyeron que es importante más investigación sobre los efectos de los cannabinoides en la función sexual y reproductiva femenina<sup>21</sup>.

Krebs et al. (2019), plantearon las posibles alteraciones en la función cerebral de la exposición al cannabis. Los resultados han demostrado que la administración de cannabis está asociada con un potencial riesgo de alteraciones mentales. Los estudiosos concluyen que la exposición a los cannabinoides puede tener un efecto severo en el cerebro<sup>22</sup>.

A nivel nacional, Gómez (2022), describió los conocimientos y actitud de médicos sobre el uso medicinal del aceite de *Cannabis sp.* Los resultados destacan que el 41.3% de los médicos mostró neutralidad respecto a su conocimiento sobre el uso medicinal del aceite de cannabis. Además, un 30% indica que está en desacuerdo que un prescriptor recete aceite de cannabis con fines medicinales, y el 68.8% está en desacuerdo y totalmente desacuerdo que se prescriba aceite de cannabis. La autora concluye que no existe información evidente, ni actitud positiva, en la población de estudio, sobre el cannabis medicinal autorizado en Perú<sup>23</sup>.

Carrión y More (2021), evaluaron el conocimiento sobre el uso del aceite de *Cannabis sativa* en el personal farmacéutico de boticas privadas en el distrito de Puente Piedra. Los resultados señalaron que un 66% está muy de acuerdo que se debe utilizar el cannabis medicinal en las enfermedades crónicas. Los autores concluyen que el aceite de cannabis medicinal, aún falta información valiosa que deben ser transmitidas al sector farmacéutico<sup>24</sup>.

Ruiz (2019), determinó si la regulación de la producción de cannabis y sus derivados, según la Ley 30681, vulneran el derecho fundamental a la salud en pacientes que lo terapéuticamente. Los resultados demostraron que la regulación de los productos de cannabis no vulnera el derecho fundamental a la salud en pacientes que están en tratamiento crónico. El autor concluye que el uso de cannabis medicinal es restringido y un posible exceso conlleva a efectos adversos graves<sup>25</sup>.

En la justificación teórica, ante la falta de evidencias sólidas, es importante una revisión sistémica exhaustiva dirigido a los profesionales de la salud que dudan de la eficacia del cannabis medicinal en la práctica clínica, sin embargo, esta incertidumbre a menudo se ve compensado por una falta de confianza, así como de carencia de competencia autoinformada y la preocupación por los riesgos asociados. Asimismo, el daño poblacional indirecto más preocupante es el potencial de abuso recreativo del cannabis adquirido médicamente. Antes de que se puedan implementar estrategias para cambiar el comportamiento de los profesionales de la salud, se debe buscar una descripción más completa de los factores que sustentan la entrega de cannabis medicinal<sup>26</sup>.

La justificación práctica de los hallazgos de esta revisión sistémica, está dirigido a los profesionales Químicos Farmacéuticos que tienen el importante papel de dispensar cannabis medicinal, mejorando sus conocimientos, actitudes y prácticas. Esto haría que la inmensa mayoría de los profesionales del medicamento se sientan más cómodos brindando atención relacionada con el cannabis de uso medicinal en individuos que lo requieran.

Por otro lado, los hallazgos del estudio serán importantes para sopesar la evidencia más sólida que respalde los beneficios del cannabis medicinal, para su uso terapéutico. Se espera que en un futuro próximo se logre llegar a una conclusión definitiva, pero hasta entonces debemos tener cuidado y aplicar un sano juicio real.

Por último, en cuanto a la justificación metodológica de la investigación, será desarrollado teniendo presente el método de aplicación en las revisiones sistémicas, las orientaciones de recolección y clasificación de la información, necesaria para la culminación exitosa del mismo.

El objetivo principal es revisar sistemáticamente la literatura científica existente sobre las evidencias fitoquímicas y farmacológicas del cannabis medicinal en la salud mental desde enero 2012 a diciembre 2022.

## **II. MATERIALES Y METODOS**

### **II.1. Enfoque y diseño de la investigación**

El presente estudio es de enfoque cualitativo, porque ofrece una visión y comprensión del entorno de la problemática. Es un método de investigación exploratorio que obtiene una visión y una comprensión de fenómenos mediante la recopilación y selección de datos narrativos. Aún más, explica los fenómenos con teorías confirmadas derivadas de supuestos comprobables<sup>27</sup>.

De diseño observacional, porque observa los fenómenos en su entorno más natural. Esto facilita a los investigadores ver a los participantes a tomar decisiones y reaccionar ante situaciones en su entorno natural, a diferencia de entornos diseñados como laboratorios de investigación o grupos de intervención y control<sup>28</sup>.

De otro lado, se desarrolla una revisión sistemática, porque se aplica una metodología explícita para responder a una pregunta de investigación bien definida mediante una búsqueda exhaustiva en la bibliografía, una evaluación rigurosa de la cantidad y la calidad de las pruebas de investigación y un análisis de las pruebas para sintetizar una respuesta a la pregunta de investigación<sup>29</sup>.

### **II.2. Población, muestra y muestreo**

Esta revisión sistemática fue diseñada y realizada de acuerdo con las pautas proporcionadas de la herramienta PICO (del castellano, Población, Intervención, Comparación, Resultados). Porque es un método para realizar búsquedas bibliográficas prácticas basadas en evidencia especializada utilizado por la mayoría de los investigadores para formular una pregunta de investigación y facilitar la revisión de la literatura<sup>30</sup>.

La población total se identificó 146 títulos. Después de excluir duplicaciones, separar los criterios de elegibilidad y artículos no relacionados al tema, la muestra final se incluyeron 50 trabajos publicados con respecto a la fitoquímica y farmacología del cannabis medicinal en la salud mental.

Se empleó una estrategia de búsqueda bibliográfica de investigación sistemática basada en la web. De manera semejante, la revisión fue del tipo

cualitativo, donde se presentó la evidencia en forma descriptiva, en presencia del respectivo análisis estadístico y ausencia de metaanálisis.

A continuación, los criterios de inclusión y exclusión:

Criterio de selección	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Tipos de estudio	Estudios originales descriptivos, experimentales y clínicos.	Artículos de opinión, y comunicaciones científicas
Intervención	Evidencias fitoquímicas y farmacológicas	Otras investigaciones no relacionado al tema de estudio
Acceso	Que se tenga acceso al documento completo en formato digital o papel a través de bibliotecas de universidades e instituciones de salud	Que no se tenga acceso al documento completo en formato digital o bibliotecas
Población	Cannabis medicinal a nivel de la salud mental	Cannabis no medicinal o cannabis recreativo
Periodo temporal	De enero del 2012 hasta diciembre del 2022	Estudios publicados antes de diciembre 2011
Idioma de publicación	Inglés, español y portugués	Idiomas distintos a los mencionados
Bases de datos	Google Scholar, Pubmed, Scielo, ScienceDirect y Scopus	Cualquier otra base de datos no correlacionada con la temática

### II.3. Variables de la investigación

Dentro de la revisión descriptiva se contempla las principales variables que son: fitoquímica y farmacología del cannabis medicinal

#### a. Definición conceptual:

##### - **Farmacología:**

La farmacología es la ciencia de los medicamentos. En sentido amplio, se ocupa de la interacción de moléculas químicas administradas exógenamente con sistemas vivos, o cualquier sustancia química que puede producir una

respuesta biológica es un medicamento. Abarca todos los aspectos del conocimiento sobre fármacos, pero sobre todo los que son relevantes para un uso eficaz y seguro con fines medicinales<sup>31</sup>.

**-Fitoquímica:** La naturaleza química y la clasificación de los componentes vegetales arquetípicos se estudian dentro de la disciplina conocida como fitoquímica. Por lo tanto, todo discurso sobre farmacología vegetal debe basarse en un sólido conocimiento de la fitoquímica<sup>32</sup>.

#### **b. Definición operacional:**

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura científica que describe la fitoquímica y farmacología de cannabis medicinal especialmente en la salud mental, en las bases de datos: Google Scholar, PubMed, Scielo, ScienceDirect y Scopus en artículos publicados desde enero del 2012 hasta diciembre del 2022.

### **II.4 Técnica e instrumentos de recolección de datos**

La técnica que se utilizó durante la recolección de datos, fue la revisión crítica de artículos científicos, de manera similar se realizó de acuerdo con las recomendaciones especificadas en el modelo adaptado y modificado de Elliott et al. (2018)<sup>33</sup>. En cuanto al instrumento se toma en cuenta el algoritmo de búsqueda de información (Ver anexo B).

### **II.5. Plan de recolección de datos**

La revisión abordo el siguiente proceso:

1. Planteamiento de la pregunta de revisión: Se plantea las preguntas específicas de acuerdo con cada variable definida.
2. Criterios de inclusión y exclusión: A partir de cada variable se establece los siguientes criterios de inclusión y exclusión según el análisis PICO (Problema, Intervención, Comparación y Outcomes o resultados):

#### **a. Búsqueda de la literatura**

Se efectuó una búsqueda exhaustiva de la literatura científica publicada en los últimos 10 años; para ello se consultaron las bases de datos mencionadas en los criterios de inclusión. Además, se realizó búsquedas en otros sistemas de información local como revistas científicas, bibliotecas

de las universidades públicas y privadas empleando como palabras claves: “insomnio”, “ansiedad”, “depresión”, “epilepsia”, “esquizofrenia”, “insomnio”, “migraña”, “trastornos del espectro autista”, “cannabis medicinal”, “cannabinoides sintéticos”, “fitoquímica” “farmacología” y “toxicología”, entre otras palabras.

*b. Evaluación de la calidad, heterogeneidad y síntesis de la información*

Una vez seleccionados los estudios se procedió de la siguiente manera:

- (i) Se extraen los datos necesarios para resumir los estudios incluidos
- (ii) Se evalúa los sesgos de cada estudio pudiendo identificar la calidad de la evidencia disponible.
- (iii) Se construye las tablas y redacta el texto que sintetizan la evidencia.

*c. Interpretación de los resultados*

Se discute entre los resultados que se encuentren, lo que mayoritariamente se identifica, casos extraordinarios, características llamativas a destacar de algún estudio, entre otros. Las conclusiones se relacionaron con los objetivos del estudio, evitando afirmaciones no respaldadas suficientemente por los datos disponibles.

## **II.6. Métodos de análisis estadístico**

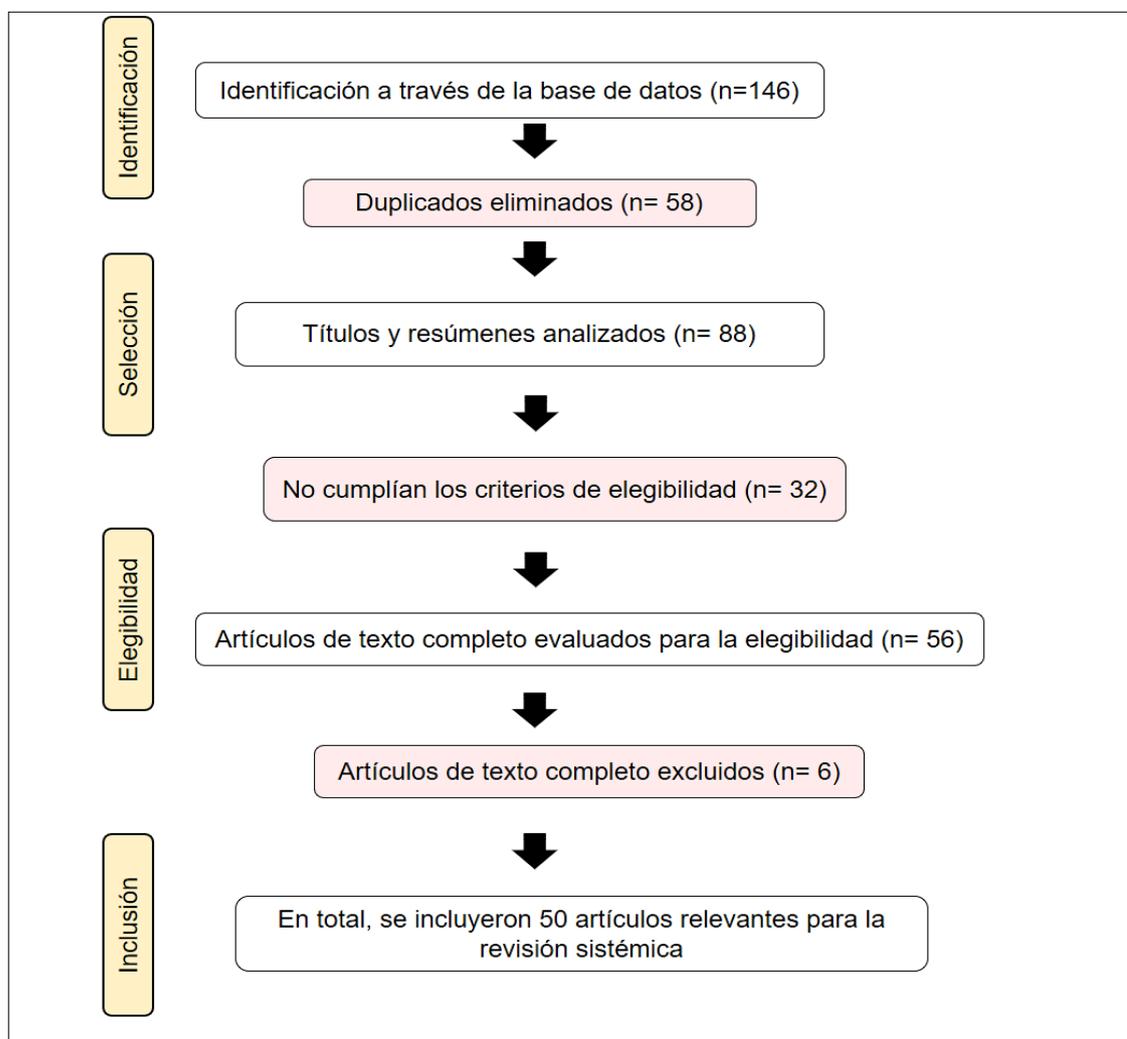
Se evaluó la calidad de las investigaciones fundamentalmente a una estadística básica de análisis de los resultados a través de tablas y figuras, vertidos y expresados en porcentajes desde los estudios seleccionados. Es más, se llevará a cabo sobre la naturaleza y la combinación de diferentes estudios actualizados.

## **II.7. Aspectos éticos**

El presente estudio se ejecutó aplicando la investigación sin peligro, en otras palabras, estudios en los que no se desarrolla ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos. Solo se consideran la revisión sistemática que pueden proporcionar evidencia consistente para guiar las decisiones en situaciones de controversias.

## RESULTADOS

A continuación, se muestran los resultados del estudio *Evidencia fitoquímica y farmacológica del cannabis medicinal en la salud mental: una revisión sistemática de la literatura científica*.



**Figura 1.** Metodología utilizada en el proceso de búsqueda, identificación, selección, elegibilidad e inclusión de publicaciones y recopilación de datos

**Fuente.** Elaborada por las autoras

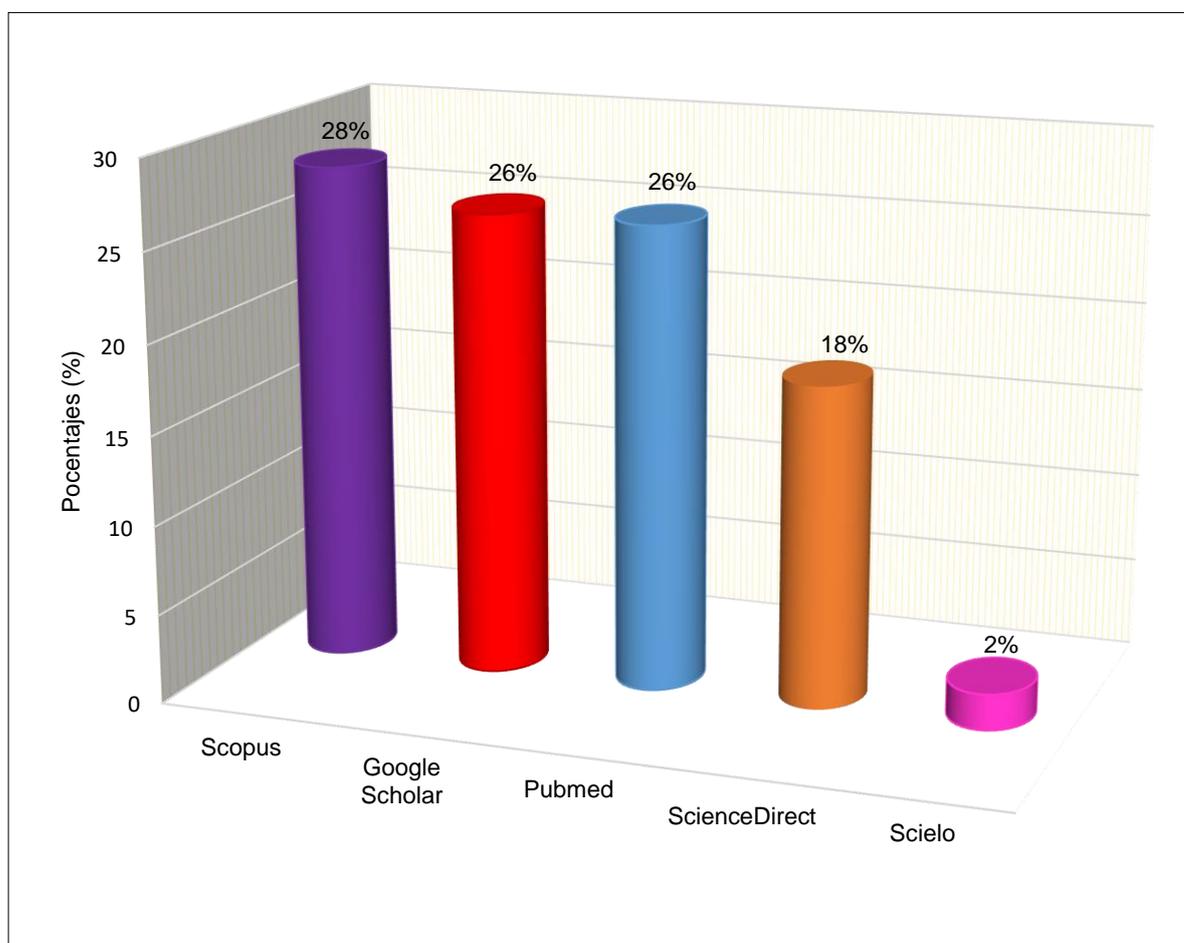
La estrategia de búsqueda identificó un total de 146 títulos. Después de eliminar 58 duplicaciones, se realizó una primera revisión del título y el resumen en 88 citas. Después de examinar los títulos y los resúmenes, se evaluó la elegibilidad de 56 citas mediante la lectura del texto completo, a lo siguiente se excluyeron 6

textos completos. Finalmente, se incluyeron 50 trabajos publicados sobre la fitoquímica y farmacología del cannabis medicinal en la salud mental (Figura 1).

**Tabla 1.** Bases de datos de revistas electrónicas

Nº	Bases de datos	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Scopus	14	28
2.	Google Scholar	13	26
3.	Pubmed	13	26
4.	ScienceDirect	9	18
5.	Scielo	1	2
	Total	50	100.0

**Fuente.** Elaborada por las autoras



**Figura 2.** Porcentajes de las bases de datos de revistas electrónicas

**Fuente.** Elaborada por las autoras

Se visualiza en la Tabla 1 y Figura 2, las bases de datos de revistas electrónicas entre ellas se lograron hallar en Scopus (28%), Google Scholar (26%), Pubmed

(26%), ScienceDirect (18%) y Scielo (2%). La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo durante enero del 2023 y se utilizó las combinaciones de términos de búsqueda.

**Tabla 2.** Países incluidos en la revisión sistemática

Nº	Países	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Israel	8	16
2.	Estados Unidos	7	14
3.	Australia	5	10
4.	Canadá	5	10
5.	China	5	10
7.	Brasil	4	8
8.	Pakistán	3	6
9.	España	2	4
10.	Italia	2	4
11.	Reino Unido	2	4
12.	Alemania	1	2
13.	Argentina	1	2
14.	Hungría	1	2
15.	Nueva Zelanda	1	2
16.	Países Bajos	1	2
17.	República Checa	1	2
	Total	50	100.0

**Fuente.** Elaborada por las autoras

Se logra observar en la Tabla 2 y Figura 3, las cuales se incluyó los 50 estudios en diferentes regiones del mundo. En Israel (país de Medio Oriente), se ubicó 8 estudios (16%), entretanto en Estados Unidos (EEUU) 7 estudios (14%), seguido de 5 investigaciones en Australia (10%) y Canadá (10%) en cada una de ellas. En Brasil se desarrollaron 4 investigaciones (8%), en Pakistán 3 (6%), seguido de España, Reino Unido e Italia (2 estudios, 4% en cada país). Además, Alemania, Argentina, Hungría, Nueva Zelanda, Países Bajos y República Checa en cada país se registró una sola publicación, la misma que representó el 1%.

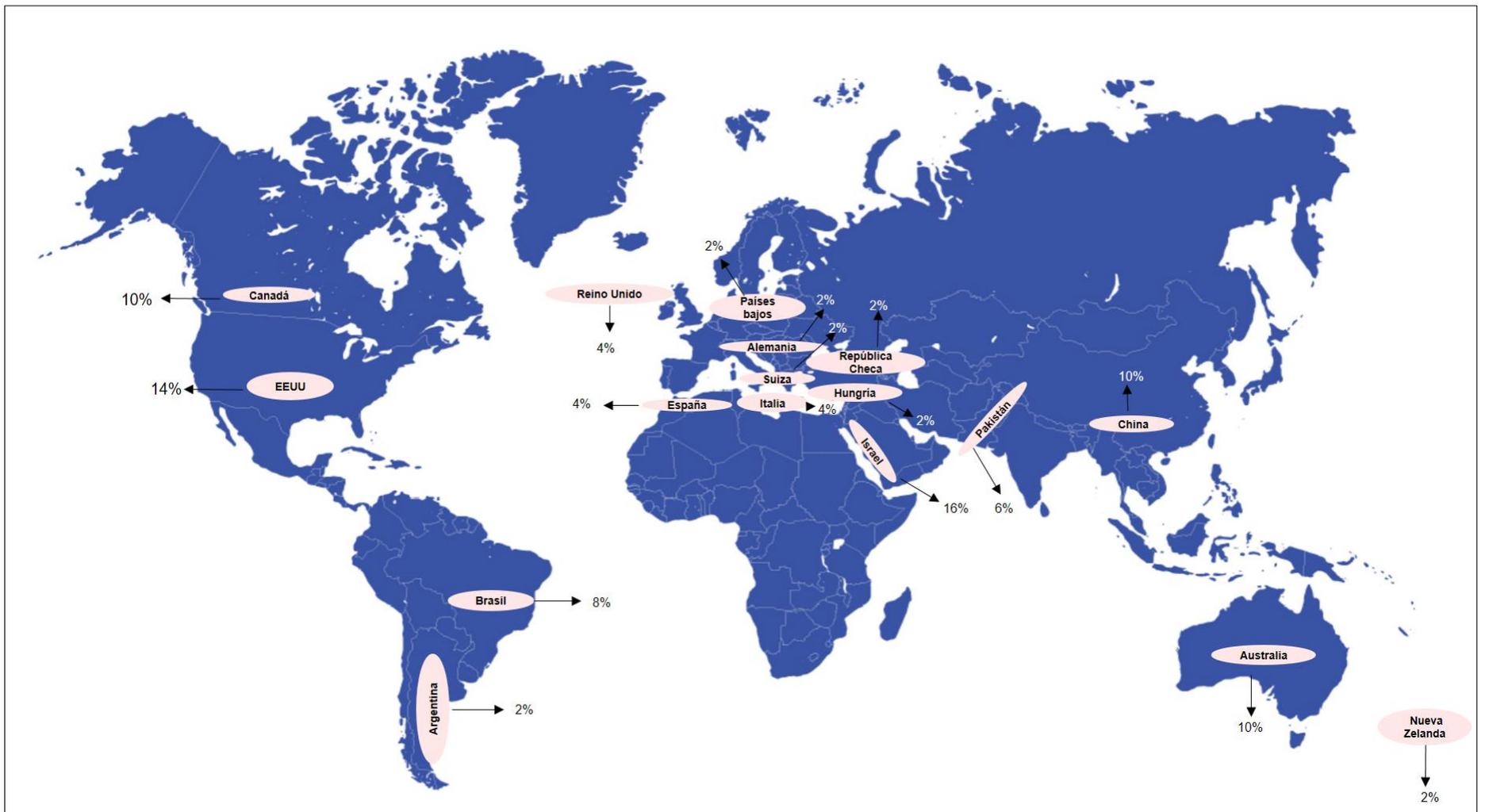
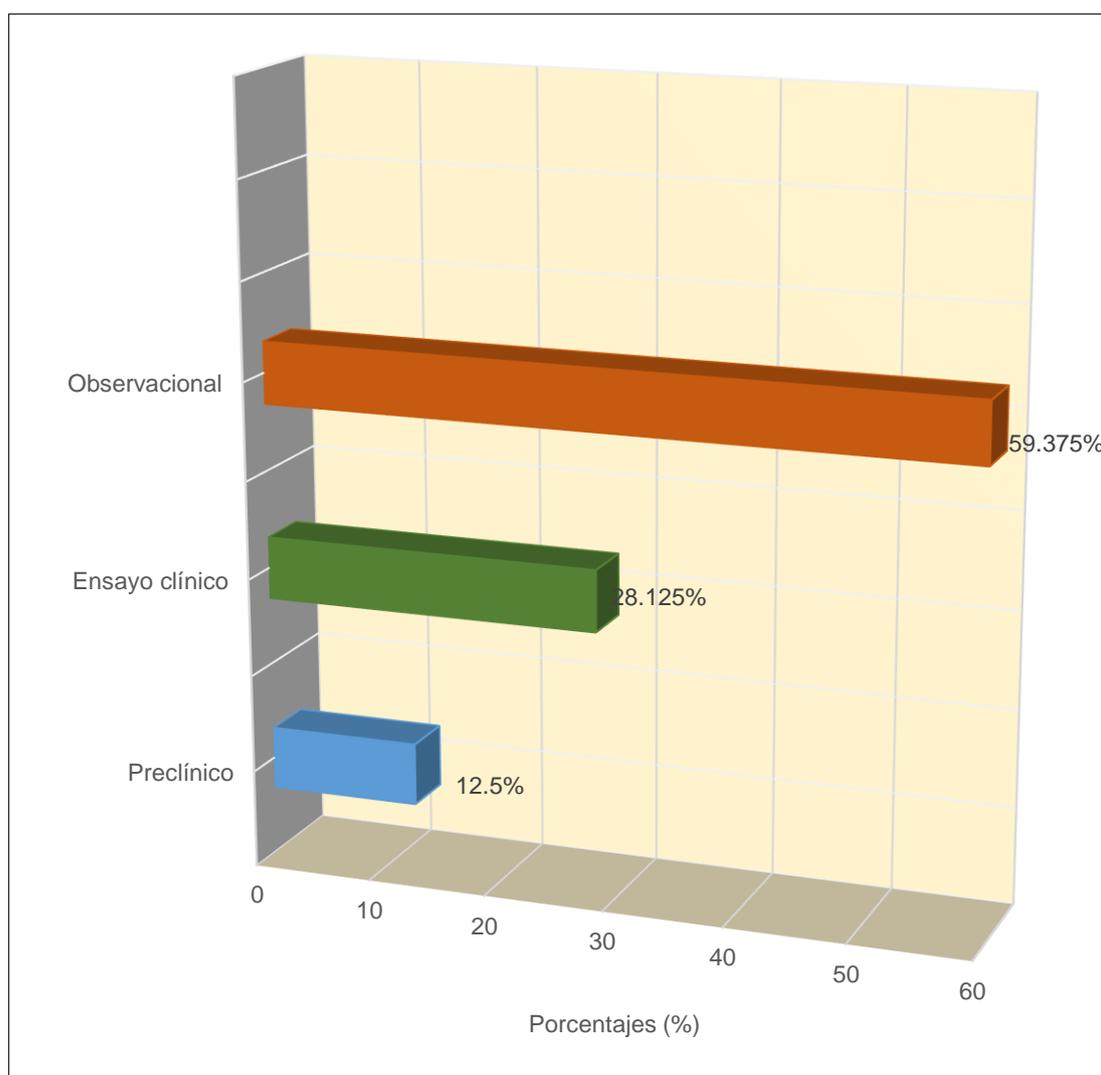


Figura 3. Porcentajes de países incluidos en la revisión sistemática Fuente. Elaborada por las autoras

**Tabla 3.** Tipos de diseño farmacológico

Nº	Tipo de estudio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Preclínico	4	12.5
2.	Ensayo clínico	9	28.125
3.	Observacional	19	59.375
	Total	32	100.0

**Fuente.** Elaborada por las autoras



**Figura 4.** Porcentajes de los tipos de diseño farmacológico

**Fuente.** Elaborada por las autoras

Se aprecia en la Tabla 3 y Figura 4, el resumen de los diseños de investigación desde los estudios farmacológicos. El diseño de estudio más común fueron los

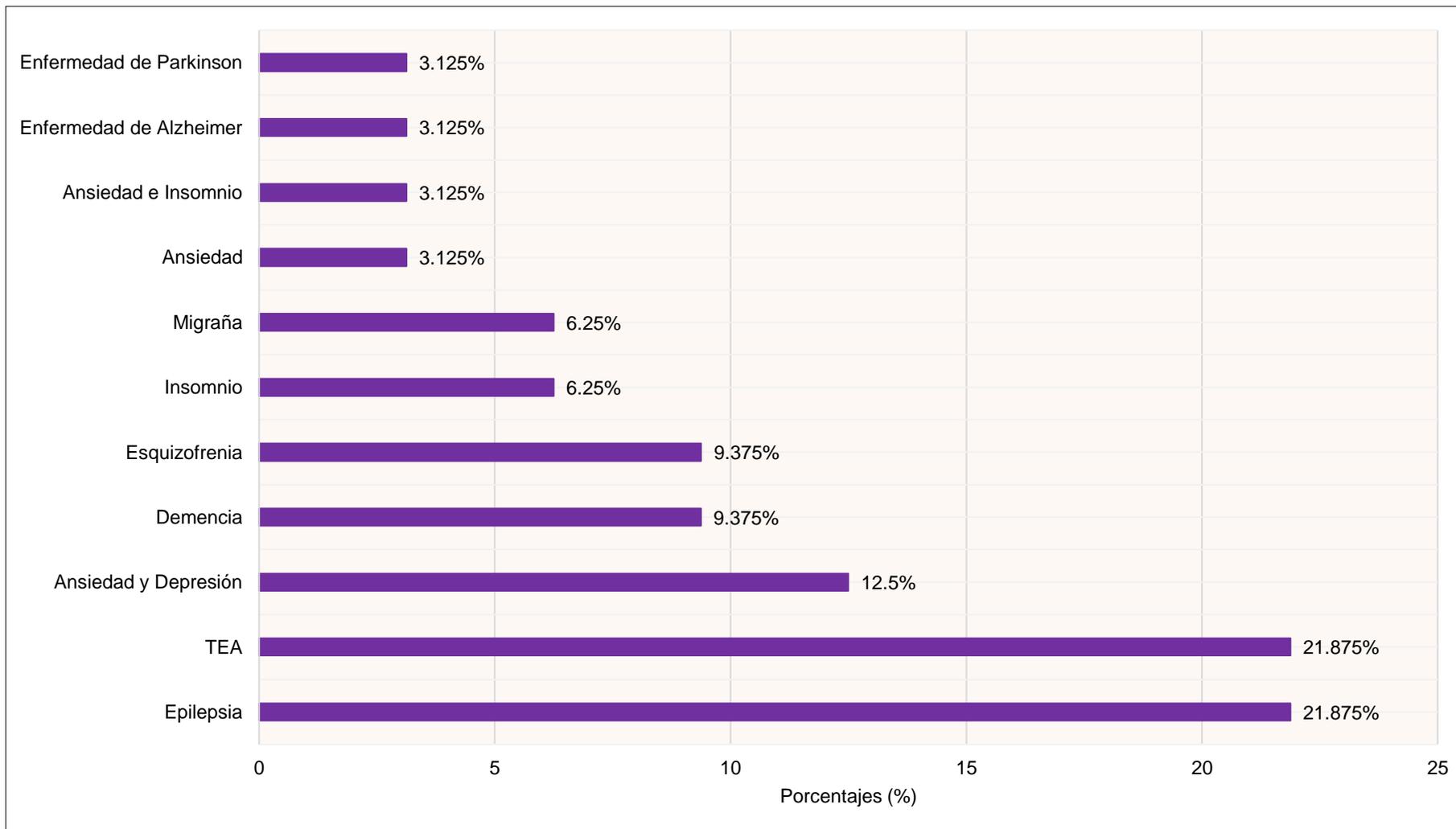
observacionales (n= 19; 59.375%). Entretanto, los ensayos clínicos eran 9 (28.125%) y solo 4 fueron estudios preclínicos representados por un 12.5%.

**Tabla 4.** Condiciones de los trastornos mentales en los estudios preclínicos, ensayos clínicos y estudios observacionales

Nº	Trastornos mentales	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
1.	Epilepsia	7	21.875
2.	Trastornos del espectro autista (TEA)	7	21.875
3.	Ansiedad y Depresión	4	12.5
4.	Demencia	3	9.375
5.	Esquizofrenia	3	9.375
6.	Insomnio	2	6.25
7.	Migraña	2	6.25
8.	Ansiedad	1	3.125
9.	Ansiedad e Insomnio	1	3.125
10.	Enfermedad de Alzheimer	1	3.125
11.	Enfermedad de Parkinson	1	3.125
	Total	32	100.0

**Fuente.** Elaborada por las autoras

En la Tabla 4 y en la Figura 5 se visualiza las condiciones de los trastornos mentales en los estudios preclínicos, ensayos clínicos y estudios observacionales. Dentro de los 32 estudios, fueron epilepsia (n =7), trastornos del espectro autista (TEA) (n=7), ansiedad y depresión (n=4), demencia (n=3), esquizofrenia (n= 3), insomnio (n=2) y migraña (n=2). Asimismo, en la ansiedad, ansiedad e insomnio, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson estuvieron representados por un solo estudio en cada uno de ellos. La gran mayoría de los trabajos estudiaron CBD o sus derivados y en algunos estudios se investigaron sobre el  $\Delta 9$  tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC). El ácido tetrahidrocannabinólico ( $\Delta 9$ - THCA) y el cannabigerol (CBG); sólo se incluyó en un estudio.



**Figura 5.** Porcentajes de las condiciones de los trastornos mentales en los estudios preclínicos, ensayos clínicos y estudios observacionales

**Fuente.** Elaborada por las autoras

**Tabla 5.** Base de extracción de datos relacionados a los fitoquímicos del género Cannabis

N°	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Nombre científico	Parte de la planta	Clase	Componente Químicos
1.	Carvalho et al. (2022) <sup>34</sup> .	Brasil	<i>Cannabis sativa</i> <i>Cannabis indica</i>	Flores secas	Cannabinoides  Terpenos	- Ácido tetrahidrocannabinol - Tetrahidrocannabinol - Ácido cannabidiólico - Cannabidiol - Cannabinol  - β-Cariofileno - α-Humuleno - Guaiol - α-Bisabolol
2.	Raz et al. (2022) <sup>35</sup> .	Israel	<i>Cannabis sativa</i>	Planta entera	Terpenos	- Canfeno - Sabineno - β-Pineno - Mirceno - Careno - Ocimeno - Limoneno - Terpinoleno - Linalol - Terpeneol - Geraniol - Humuleno - Nerolidol - Guaiol - Bisabolol
3.	Zamberletti et al. (2022) <sup>36</sup> .	Italia	<i>Cannabis sativa</i>	Hoja	Cannabinoides	- Cannabidivarina



8.	Jin et al. (2020) <sup>41</sup> .	Canadá	<i>Cannabis sativa</i> <i>Cannabis indica</i>	Raíces, cortezas de tallo, hojas e inflorescencias  Inflorescencias y hojas  Hoja, tallos y raíces  Inflorescencias, hojas, cortezas de tallos y raíces	Cannabinoides  Flavonoides  Triterpenos  Esteroles	- Tetrahidrocannabinol - Cannabidiol  - Kaempferol - Quercetina - Vitexina - Orientina - Isovitexina - Luteolina - Apigenina - Canflavina A, B y C  - β-amirina, - Epifriedelanol - Friedelina  - Campesterol, - Estigmasterol - β-sitosterol
9.	Rocha et al. (2020) <sup>42</sup> .	Brasil	<i>Cannabis sativa</i> <i>Cannabis indica</i>	Flores secas	Terpenos	- α-pineno - β-pineno - β-mirceno - D-limoneno - Terpinoleno - Linalol - Cariofileno - α-Bergamoteno - Humuleno
10.	Bernstein et al. (2019) <sup>43</sup> .	Israel	<i>Cannabis sativa</i>	Flores y hojas	Cannabinoides	- Tetrahidrocannabinol - Cannabidiol - Cannabigerol - Cannabicromeno - Tetrahidrocannabivarina

11.	Citti et al. (2019) <sup>44</sup> .	Italia	<i>Cannabis sativa</i>	Hojas	Cannabinoides	- Cannabidibutol
12.	Nagy et al. (2019) <sup>45</sup> .	Hungría	<i>Cannabis sativa var. spontanea Vavilov</i>	Hojas e inflorescencia	Cannabinoides  Flavanoides	- Ácido cannabidivarínico - Cannabidiol - Ácido cannabidiol - Ácido cannabigerol - Tetrahidrocannabinol  - Quercetina - Luteolina - Apigenina
13.	Guo et al. (2018) <sup>46</sup> .	China	<i>Cannabis sativa L.</i>	Hojas	Estilbenoides	- $\alpha$ , $\alpha'$ -dihidro-3',4,5'-trihidroxi-4'-metoxi-3-isopentenilstilbeno (HM1) - $\alpha$ , $\alpha'$ -dihidro-3,4',5-trihidroxi-4-metoxi-2, 6-diisopentenilstilbeno (HM2) - $\alpha$ , $\alpha'$ -dihidro-3',4,5'-trihidroxi-4'-metoxi-2',3-diisopentenilstilbeno (HM3)
14.	Zhou et al. (2018) <sup>47</sup> .	China	<i>Cannabis sativa L.</i>	Semillas	Fenilpropionamidas	- Brutoamida - Cannabis F - isocannabisina N - Cannabis M - 3,3'-desmetil-grossamida - Cannabisina E - Cannabisina D - Cannabisina C - N - trans - ferioiltiramina - N - trans - cumaroiiltiramina - Cannabisina B - Cannabisina A - N - trans - cafeoiiltiramina - N - trans - cafeoiioctopamina

15.	Isahq et al. (2015) <sup>48</sup> .	Pakistán	<i>Cannabis indica L.</i>	Hojas, semillas y tallos	Cannabinoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Delta-9-tetrahydrocannabinovarina</li> <li>- Cannabivarina</li> <li>- Cannabidiol</li> <li>- Cannabicromeno</li> <li>- Cannabigerol</li> <li>- Delta-9-tetrahydrocannabinol</li> <li>- Cannabidol: 6,6,9-trimetil-3-pentil-6h-dibenzo (b, d) piran-ol.</li> </ul>
16.	Tayyab y Shahwar (2015) <sup>49</sup> .	Pakistán	<i>Cannabis sativa L.</i>	Planta entera	Cannabinoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Delta 9-tetrahydrocannabivarina</li> <li>- Cannabidiol</li> <li>- Cannabinol</li> <li>- Delta-9-tetrahydrocannabinol</li> </ul>
17.	Yan et al. (2015) <sup>50</sup> .	China	<i>Cannabis sativa L.</i>	Semillas	Lignanamidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cannabisina M</li> <li>- Cannabisina N</li> <li>- Cannabisina O</li> <li>- 3,3'-dimetil-heliotropamida</li> </ul>
18.	Chen et al. (2012) <sup>51</sup> .	China	<i>Cannabis sativa L.</i>	Semillas	Ácidos orgánicos Lignanamidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- N-trans-caffeoiltramina</li> <li>- Cannabisina B</li> </ul>

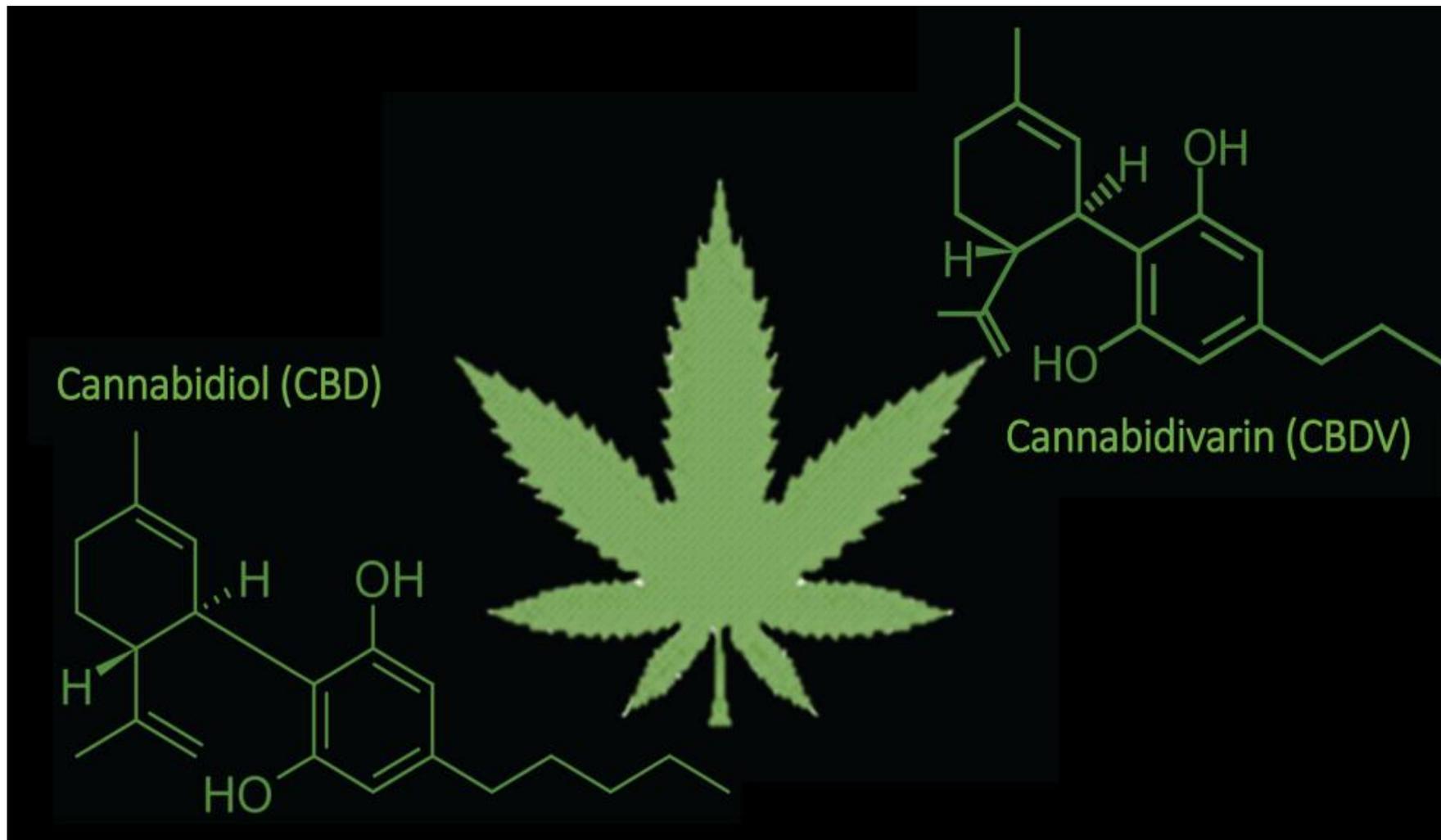
**Fuente.** Elaborada por las autoras

Según los resultados de la Tabla 5, los cannabinoides o fitocannabinoides fueron identificados el cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC), cannabidiol (CBD),  $\Delta$ 9 tetrahydrocannabinol ( $\Delta$ 9-THC), ácido tetrahydrocannabinólico ( $\Delta$ 9-THCA), el ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido cannabinólico (CBNA). Seguidos del ácido cannabigerólico (CBGA), el ácido cannabicroménico (CBCA), el ácido cannabiniolico (CBDA), cannabidibutol (CBDB), ácido cannabidivarínico (CBDVA), Delta-9-tetrahydrocannabinovarina ( $\Delta$ 9-THCV), cannabivarina (CBV) y cannabigerol (CBG). En la Figura 6 se observa las estructuras químicas del cannabidiol y la cannabidivarina, a continuación, en la Figura 7 se representa las estructuras principales fitocannabinoides incluyendo algunos recientes tales como el cannabiciolol y cannabielsoina.

Entretanto, en la Figura 8, se gráfica diferentes derivados cannabinoides (cannabigerólico, CBGA; ácido cannabícroménico, CBCA; ácido cannabinodiolóico CBDA y ácido tetrahidrocannabinóico, THCA), monoterpénoides ( $\beta$ -mirreno), terpenoides ( $\beta$ -cariofileno), triterpenoides (friedelina), esteroides ( $\beta$ -sitosterol) y flavonoides (apigenina) del *Cannabis sativa* L.

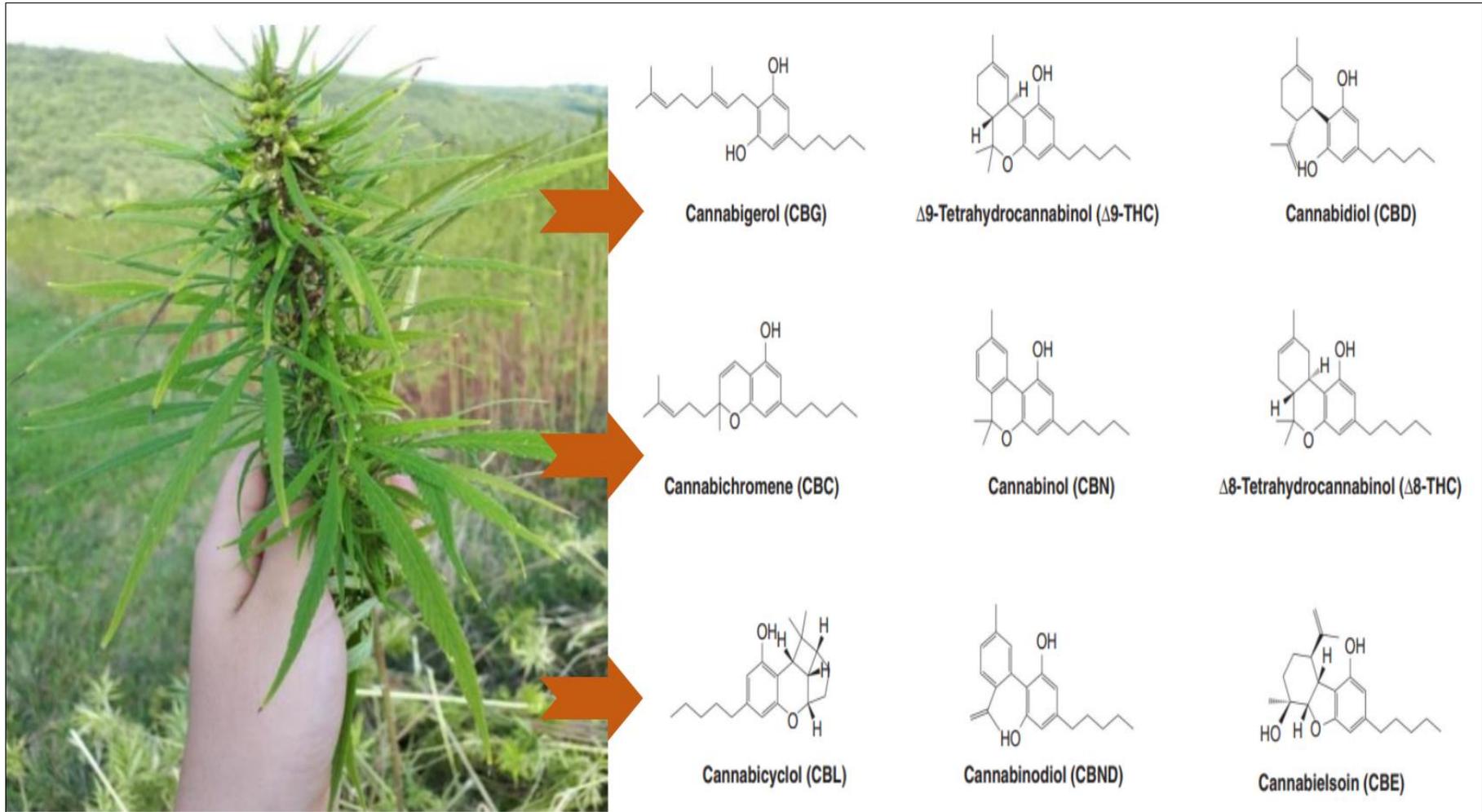
De otro lado, la Figura 9, se han identificado terpenos que aluden a los atributos sensoriales del cannabis, contribuyendo en gran medida a las experiencias del consumidor. Entre ellos se destaca el D-limoneno,  $\beta$ -mirreno,  $\alpha$ -pineno, linalol, cariofileno, terpinoleno, humuleno,  $\beta$ -pineno y  $\alpha$ -bergamoteno. Asimismo, se describe en la Tabla 5 el  $\alpha$ -humuleno,  $\beta$ -cariofileno, guaicol, canfeno, sabineno, mirreno, careno, ocimeno, limoneno, terpineol, geraniol y nerolidol. La presencia de una amplia gama de terpenos destaca la complejidad adicional del cannabis, así como el mayor potencial de bioactividad dentro de esta compleja planta.

Por otra parte, se ubicaron las estructuras de los terpenoides ( $\beta$ -amirina, epifriedelanol y friedelina) y esteroides o esteroides (Campesterol, estigmasterol y  $\beta$ -sitosterol) presentes en el cannabis (Tabla 5). La presencia de una amplia gama de terpenoides y esteroides destaca la complejidad adicional del cannabis, así como el mayor potencial de bioactividad dentro de esta compleja planta. También se visualiza en la Figura 10 la presencia de flavonoides (canflavina a, canflavina b, canflavina c, kaempferol, quercetina, vitexina, orientina, isovitexina, luteolina y apigenina). En la misma línea, los estilbenoides:  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dihidro-3',4,5'-trihidroxi-4'-metoxi-3-isopentenilstilbeno,  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dihidro-3,4',5-trihidroxi-4-metoxi-2, 6-diisopentenilstilbeno y  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dihidro-3',4,5'-trihidroxi-4'-metoxi-2',3-diisopentenilstilbeno (Figura 11). También se destaca a las lignanamidas: cannabisina m, cannabisina n, cannabisina o y 3,3'-dimetil-heliotropamida, n-trans-cafeoiltramina (Figura 12). Asimismo, se ha identificado compuestos fenólicos totales ( $\alpha$ -tocopherol,  $\gamma$ -tocopherol y fenoles) y fenilpropionamidas (brutoamida, cannabisina a, cannabisina b, cannabis f, isocannabisina n, cannabis m, cannabisina e, cannabisina d, cannabisina c, n-trans-cafeoiloctopamina, entre, otras) (Tabla 5).



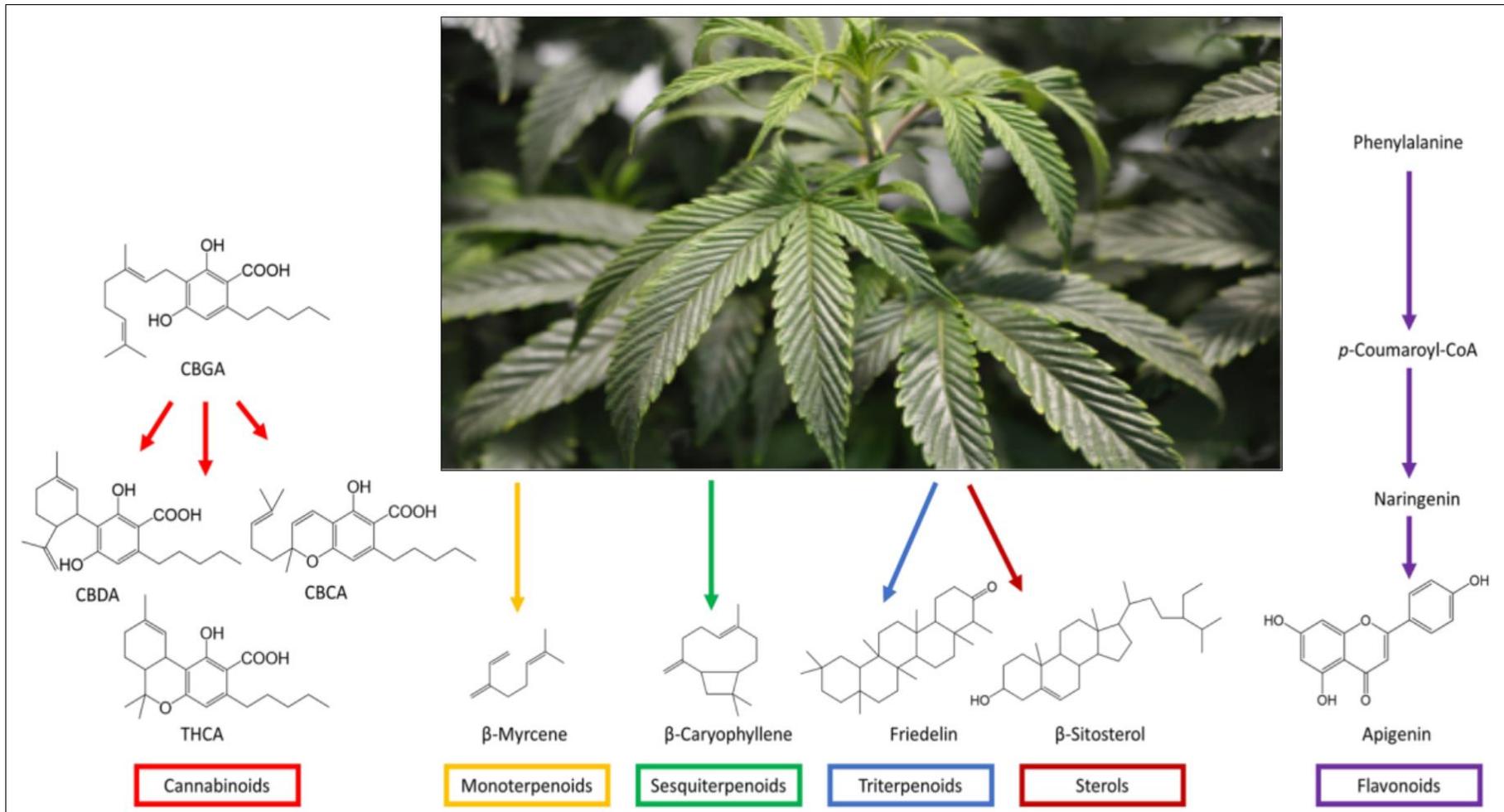
**Figura 6.** Estructuras químicas del CBD y el CBDV

**Fuente.** Zamberletti et al. (2022)<sup>36</sup>.



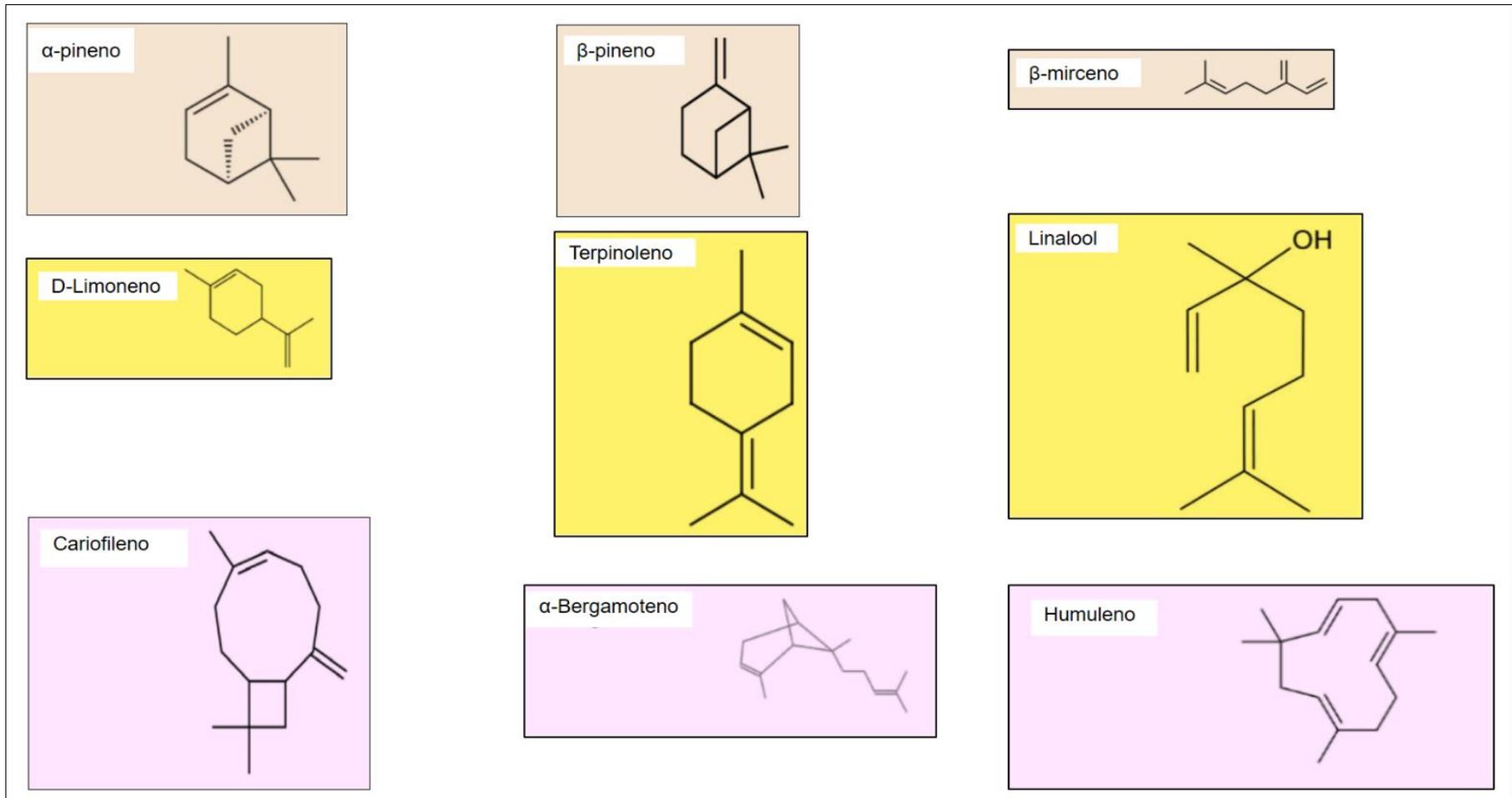
**Figura 7.** Estructuras de los principales fitocannabinoides

**Fuente.** Tremlová et al. (2021)<sup>38</sup>.



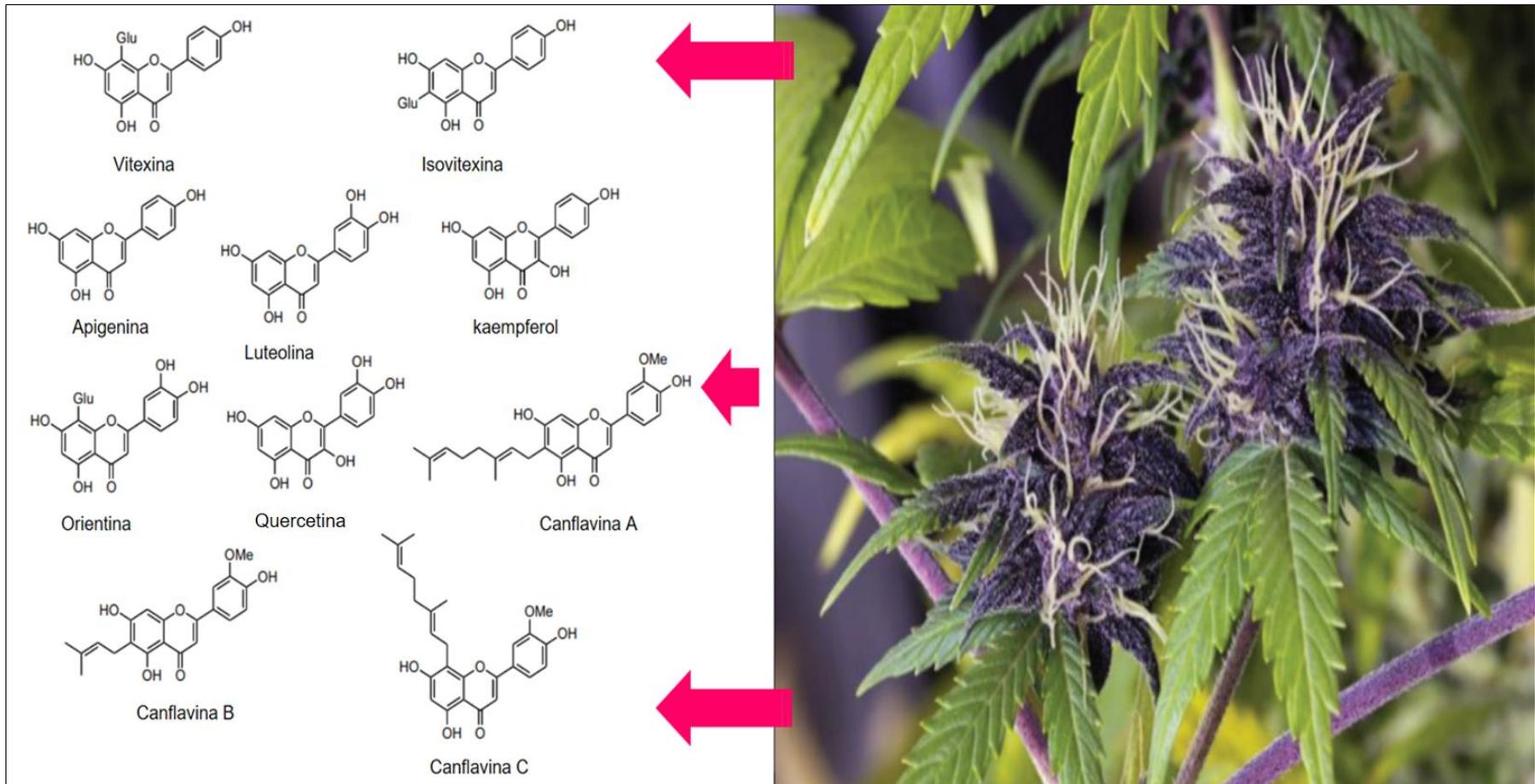
**Figura 8.** Derivados cannabinoides, terpenoides, esteroides y flavonoides del *Cannabis sativa* L.

**Fuente.** Jin et al. (2020)<sup>41</sup>.



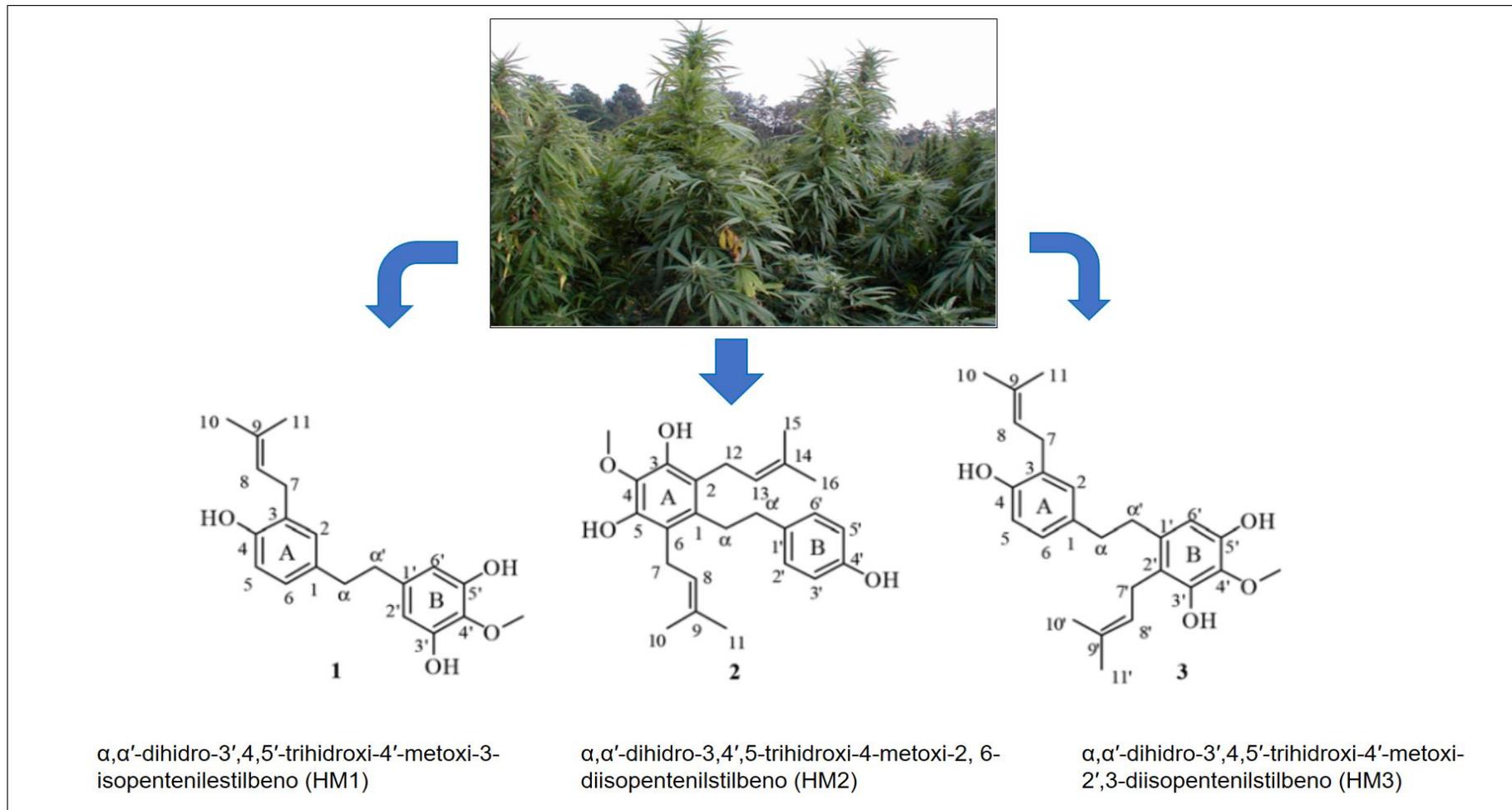
**Figura 9.** Identificación de terpenos del género Cannabis

**Fuente.** Rocha et al. (2020)<sup>42</sup>.



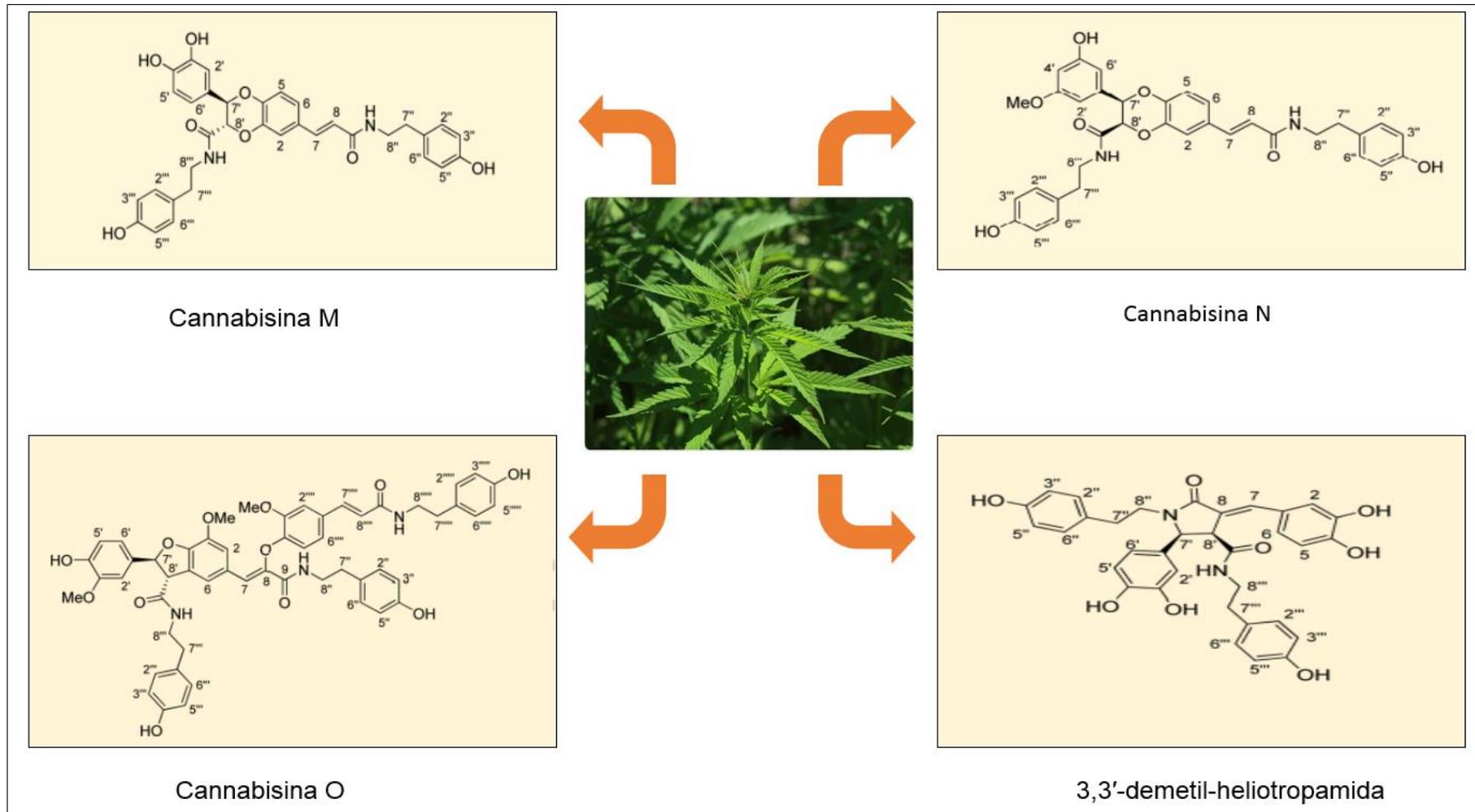
**Figura 10.** Identificación de flavonoides en el género, cannabis

**Fuente.** Jin et al. (2020)<sup>41</sup>.



**Figura 11.** Tres nuevos estilbenoides de las hojas de cáñamo (*Cannabis sativa* L.)

**Fuente.** Guo et al. (2018)<sup>46</sup>.



**Figura 12.** Lignanamidias de semilla de cáñamo (*Cannabis sativa* L.)

**Fuente.** Yan et al. (2015)<sup>50</sup>.

**Tabla 6.** Base de extracción de datos relacionados a la actividad farmacológica del cannabis medicinal

Nº	Condición clínica mental	Autor principal (año de publicación) y referencia	País	Tipo de Estudio	Tamaño de muestra	Dosis	Actividad farmacológica	Resultados principales
1.	Epilepsia	Benson et al. (2022) <sup>52</sup> .	Australia	Preclínico	En 18 ratones albinos	$\Delta^9$ -THCA/ $\Delta^9$ -THC 250 a 2000 mg/kg intraperitoneal	El $\Delta^9$ -THCA se le ha atribuido actividad anticonvulsiva	Las formulaciones de cannabis medicinal con dominancia de $\Delta^9$ -THCA podrían estar, en el mejor de los casos, muy limitadas al tratamiento de la epilepsia
2.	Epilepsia	Caraballo et al. (2022) <sup>53</sup> .	Argentina	Estudio de cohorte prospectivo	En 59 pacientes. La edad promedio era 10.5 años (rango 2-17 años).	La dosis de CBD fue de 2 mg/kg/día a 25 mg/kg/día.	El CBD reduce la neuroexcitabilidad y la disminución de la neurotransmisión entre neuronas posibilita la actividad convulsiva	En niños con encefalopatías epilépticas resistentes a los medicamentos, el tratamiento a largo plazo con cannabis medicinal enriquecido con CBD es seguro, bien tolerado y eficaz
3.	Epilepsia	Devinsky et al. (2022) <sup>54</sup> .	EEUU	Estudio observacional prospectivo	En 29 sujetos (12 a 46 años de edad)	En 0.11 mg/kg/día de THC y 2.3 mg/kg/día de CBD.	Los cannabinoides, pueden funcionar de forma independiente, antagónica o sinérgica para producir diferentes efectos beneficiosos y adversos	Dos formulaciones con alto contenido de CBD/bajo contenido de THC no encontró evidencia de eficacia para reducir las convulsiones.

4.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Hacohen et al. (2022) <sup>55</sup> .	Israel	Estudio observacional prospectivo	En ochenta y dos participantes	La dosis final no superó los 10 mg/kg/día (total 400 mg/día) de CBD y los 0.5 mg/kg/día (total de 20 mg/día) de THC.	El aumento de la actividad de las endocannabinoides anandamidas y el 2-araquidonoil glicerol mejora significativamente las deficiencias sociales	El CBD puede generar mejoras, particularmente en las habilidades de comunicación social, que fueron visibles incluso cuando se usaron evaluaciones clínicas estandarizada
5.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Ma et al. (2022) <sup>56</sup> .	Canadá	Estudio de caso	Un paciente de 9 años de edad	De 20 mg de CBD y < 1 mg de THC. La dosis fue de 0.1 a 0.5 mL dos veces al día.	El THC interactúa con los receptores CB1 para modular la excitabilidad neuronal y en el receptor CB2 puede modular las respuestas emocionales y el estado de ánimo	Se demostró que una combinación de aceite con alto contenido en CBD y bajas dosis de THC es una opción de tratamiento eficaz para controlar los síntomas asociados al autismo.
6.	Enfermedad de Parkinson	Morash et al. (2022) <sup>57</sup> .	EEUU	Preclínico	En 15 larvas de pez cebra	En 10 µM en tres cannabinoides	Los cannabinoides tuvieron efecto neuroprotector y efectos secretores de dopamina.	El sistema endocannabinoide humano es un propósito importante para el desarrollo de nuevos tratamientos en los trastornos neurológicos.
7.	Insomnio	Ried et al. (2022) <sup>58</sup> .	Australia	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	Un total de 29 participantes	En 10 mg/mL de THC y 15 mg/mL de CBD durante 2 semanas, en dosis de 0.2-1.5 mL/día	La expresión de los receptores CB1 y CB2 está regulada por un ciclo circadiano/diurno de luz-oscuridad, según el cual la expresión y la eficacia del consumo de CB es mayor por la noche	El ensayo a corto plazo sugiere que el aceite de cannabis medicinal, es bien tolerado y eficaz para mejorar significativamente la calidad y duración del sueño

8.	Ansiedad y depresión	Sachedina et al. (2022) <sup>59</sup> .	Canadá	Estudio retrospectivo	En 7362 pacientes	Aceite de cannabis	El CBD, podría ayudar con la depresión porque afecta a los receptores 5-HT1A, que son un tipo de receptor de serotonina.	Hubo mejoras mayores en los pacientes que buscaban activamente cannabis medicinal para tratar la ansiedad o la depresión.
9.	Trastorno del espectro autista (TEA)	Schnapp et al. (2022) <sup>60</sup> .	Israel	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	En 150 niños y adolescentes entre 5 y 21 años	En 10 mg/kg CBD y 0.5 mg/kg/día de THC	El efecto neuronal de los cannabinoides es la disminución de la transmisión sináptica y puede promover el sueño	La preparación de cannabinoides puros, que contenían CBD y THC no mejoraron los parámetros del sueño
10.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Silva et al. (2022) <sup>61</sup> .	Brasil	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y placebo	En 60 niños, entre los 5 y 11 años de edad	El CBD se utilizó a una concentración baja (2.5mg/mL), empleando 3 gotas dos veces al día	El CBD activan los receptores cannabinoides presentes en el sistema nervioso central.	El extracto de cannabis rico en CBD mejoraba uno de los criterios diagnósticos del TEA (la interacción social) y tenía pocos efectos adversos graves
11.	Ansiedad	Zhou et al. (2022) <sup>62</sup> .	Australia	Preclínico	Ratones albinos	CBG entre 1 y 60 mg/kg por vía intraperitoneal	El CBG parece activar directamente los receptores CB1 en ensayos celulares	La CBG fue ineficaz para alterar varios procesos de memoria condicionada del miedo y el comportamiento relacionado con la ansiedad en ratones
12.	Ansiedad y depresión	Martin et al. (2021) <sup>63</sup> .	EEUU	Corte transversal	En 538 participantes	Dosis diarias medias fueron de 0.8 mg/kg de CBD y 0.03 mg/kg de THC	El CBD ha demostrado eficacia ansiolítica y antidepressiva a través del agonismo del receptor 5-HT1A	El uso de cannabis medicinal puede reducir la ansiedad y los síntomas depresivos en poblaciones objetivo.

13.	Esquizofrenia	Leweke et al. (2021) <sup>64</sup> .	Alemania	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	En 42 pacientes entre hombres y mujeres de 18 a 50 años de edad	CBD (hasta 800 mg/día)	El CBD, a nivel del receptor 5-HT1A puede ser relevante para los efectos en el funcionamiento neurocognitivo	Este estudio muestra que el CBD mejora el funcionamiento neurocognitivo con una eficacia comparable en pacientes jóvenes con esquizofrenia
14.	Migraña	Aviram et al. (2020) <sup>65</sup> .	Israel	Corte transversal	En 145 pacientes	En 0.1 g por mes.	El THC induce un efecto antinociceptivo en la materia gris periacueductal, que se cree que está involucrada en la fisiopatología de la migraña	Los pacientes que respondieron al tratamiento con cannabis medicinal, informaron menos discapacidad contra la migraña.
15.	Ansiedad y depresión	Gulbransen et al. (2020) <sup>66</sup> .	Nueva Zelanda	Estudios observacionales	Un total de 397 pacientes	la dosis diaria osciló entre 40 mg/día y 300 mg/día	El CBD disminuye la ansiedad informada por los pacientes en comparación con el placebo	El tratamiento con CBD mejoró las medidas de calidad de vida autoinformadas para los pacientes en los grupos de síntomas relacionados con la salud mental
16.	Insomnio	Suraev et al. (2020) <sup>67</sup> .	Australia.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	En 20 participantes de 35 a 60 años de edad	Solución de aceite de cannabis oral de 10 mg de $\Delta$ 9-THC y 200 mg de CBD a dosis única	El CBD es una molécula que exhibe actividad más allá de los receptores CB 1 y CB 2, actúa sobre los receptores inhibidores GABA A, que también pueden influir en el sueño	Los participantes informan con frecuencia que el consumo de cannabis promueve el sueño. Sin embargo, existen estudios limitados sobre los efectos del cannabis en la alteración del sueño

17.	Demencia	Timler et al. (2020) <sup>68</sup> .	Australia	Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego	En 50 pacientes	Aceite de cannabis en 25 mg/mL THC y 17 mg/mL CBD	El THC es un antagonista parcial de CB1 y reduce los síntomas neuropsiquiátricos.	Los estudios en cannabinoides han demostrado mitigar algunos síntomas severos asociados con la demencia
18.	Epilepsia	Wang et al. (2020) <sup>69</sup> .	China	Estudio observacional prospectivo,	En nueve participantes con una edad promedio de 11 años	THC oral de 0.02 mg/kg y 1.59 mg/kg	Los metabolitos activos de los cannabis principales son 11-Nor-9-carboxi-THC y THC-COOH glucurónido	En pacientes pediátricos que recibieron extractos de cannabis con THC por vía oral, el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas fue de 2 a 7 horas, mientras que la vida media de eliminación de la fase aguda fue de 4.0 horas
19.	Epilepsia	Zafar et al. (2020) <sup>70</sup> .	Reino Unido	Estudio retrospectivo	En 10 pacientes (edad 2-48 años)	Las dosis individuales diarias de THC oscilaron entre 66 mg y 265 mg y las de CBD, entre 200 mg y 550 mg.	El THC, tiene efectos anticonvulsivos al interactuar con el receptor CB1. El CBD ejerce sus efectos anticonvulsivos mediante el bloqueo de la captación y la hidrólisis de anandamida, lo que provoca un aumento de la activación del receptor CB1	Los hallazgos sugieren que una combinación de productos a base de CBD y THC es eficaz para reducir la frecuencia de los ataques en una serie de enfermedades epilépticas

20.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Aran et al. (2019) <sup>71</sup> .	Israel	Estudio retrospectivo	En 60 niños	La dosis media diaria total fue de 3.8±2.6 mg/kg/día de CBD y 0.29±0.22 mg/kg/día de THC	La activación del sistema endocannabinoide o la administración de CBD mejoran los déficits sociales	Después del tratamiento con cannabis, los brotes de comportamiento mejoraron mucho en el 61% de los pacientes.
21.	Demencia	Broers et al. (2019) <sup>72</sup> .	Suiza	Estudio prospectivo	En 10 pacientes	En 7.6 mg de THC/13.2 mg de CBD	Existe efecto beneficioso de los agonistas de los receptores CB1 y CB2 en la reducción de la acción nociva del péptido β-amiloide y la fosforilación en la enfermedad de Alzheimer asociado a la demencia.	Un extracto oral de cannabis con THC/ CBD, en dosis más altas fue bien tolerado y mejoró en gran medida los problemas de conducta, la rigidez y los cuidados diarios en pacientes con demencia severa.
22.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Fleury-Teixeira et al. (2019) <sup>73</sup> .	Brasil	Estudio observacional de cohorte	En 18 pacientes de 6 a 17 años de edad	La dosis promedio de CBD administrada era 4.55 mg/kg/día, con un mínimo de 3.75 y un máximo de 6.45 mg/kg/día. La dosis promedio de THC en el estudio fue de 0.06 mg/kg/día, con un inferior de 0.05 y un límite de 0.09 mg/kg/día.	EL THC y el CBD pueden realizar cambios en la expresión de los receptores de cannabinoides periféricos en pacientes autistas, lo que sugiere posibles deficiencias en la producción y regulación de cannabinoides endógenos en TEA	Los resultados destacan que el cannabidiol puro (CBD) y el extracto de <i>Cannabis sativa</i> enriquecido con CBD para el tratamiento de los síntomas autistas en pacientes con epilepsia refractaria puede mejorar múltiples síntomas de TEA incluso en pacientes no epiléptico

23.	Trastornos del espectro autista (TEA)	Bar-Lev Schleider et al. (2019) <sup>74</sup> .	Israel	Serie de casos prospectivo	En 188 pacientes menores de 5 años a 18 años de edad	Aceite de cannabis (THC: CBD de 1:20, 30% CBD y 1.5% THC)	El mecanismo de acción del efecto del cannabis en los TEA posiblemente implique la regulación de la transmisión de GABA y glutamato	El tratamiento con cannabis parece ser seguro y los efectos secundarios informados por los pacientes y los familiares.
24.	Ansiedad e insomnio	Shannon et al. (2019) <sup>75</sup> .	EEUU	Serie de casos retrospectivo	En 72 adultos. Ansiedad (n = 47) y falta de sueño (n = 25)	CBD 25 mg/día en cápsula	La actividad del CBD en los receptores 5-HT1A puede impulsar sus beneficios ansiolíticos	El CBD puede ser beneficioso para los trastornos de la ansiedad y Las puntuaciones del sueño mejoraron, pero disminuyeron con el tiempo.
25.	Ansiedad y depresión	Turna et al. (2019) <sup>3</sup> .	Canadá	Corte transversal	En 888 participantes de 16 a 84 años de edad	Mayores de 3 gr/día	El THC puro parece mitigar la ansiedad en dosis menores. El CBD puro parece decrecer la ansiedad en todas las dosis administradas.	La gran mayoría percibió una mejoría de los síntomas ansiedad y depresión con el uso de cannabis medicinal y no creía que el uso estuviera asociado con un deterioro o una incapacidad para controlar el uso.
26.	Esquizofrenia	Boggs et al. (2018) <sup>76</sup> .	EEUU	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con placebo	En 36 pacientes de 18 a 65 años de edad	CBD oral (600 mg/día)	La inhibición de la amida hidrolasa del ácido graso puede subyacer a los efectos antipsicóticos del CBD	El CBD no fue eficaz en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia. Se requiere dosis mayores

27.	Epilepsia	Hausman-Kedem et al. (2018) <sup>77</sup> .	Israel	Estudio observacional longitudinal	En 57 pacientes (edad de 1–20 años)	Las dosis orales de CBD oscilaron entre 4 y 32 mg/kg/día (media de 11.4 mg/kg/día)	El mecanismo antiepiléptico del CBD posiblemente está mediado por la inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica excitatoria	Los resultados sugieren que la adición de extracto de cannabis enriquecido con CBD en pacientes con epilepsia refractaria puede dar lugar a una reducción significativa de la frecuencia de las crisis.
28.	Esquizofrenia	McGuire et al. (2018) <sup>78</sup> .	Reino Unido.	Ensayo clínico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	En 88 pacientes de 18 a 65 años de edad	CBD 1000 mg/día (10 mL de 100 mg/mL solución oral)	Los efectos del CBD esta relacionado con la inhibición de la amida hidrolasa de ácidos grasos	El CBD en 6 semanas de tratamiento adyuvante a la medicación antipsicótica se asociaron con efectos significativos tanto en los síntomas psicóticos positivos como en el rendimiento cognitivo.
39.	Demencia	Van den Elsen et al. (2017) <sup>79</sup> .	Países Bajo	Ensayo clínico controlado aleatorio	En 18 pacientes	Dosis 1.5 mg de THC oral cada 12 horas por día	A dosis bajas de THC por vía oral reducen la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave	No se encontraron diferencias en el número y tipo de eventos adversos, y no se produjeron caídas tras la administración de THC.
30.	Migraña	Rhyne et al. (2016) <sup>80</sup> .	EEUU	Estudio retrospectivo de historias clínicas	En 121 pacientes adultos	Las dosis medias mensuales fueron de 79.2 mL para las formas vaporizada y comestible fue 77.7 mL	Los cannabinoides pueden tener un efecto en las migrañas por su capacidad de inhibir la liberación de serotonina plaquetaria y efecto vasoconstrictor periférico	La frecuencia de la cefalea migrañosa disminuyó con el uso de cannabis medicinal. Casi todos los pacientes usaron cannabis medicinal a diario para la migraña.

31.	Enfermedad de Alzheimer	Aso et al. (2015) <sup>81</sup> .	España	Pre clínico	Ratones transgénicos	THC 0.75 mg/kg; CBD, 0.75 mg/kg vía intraperitoneal	El CBD activa el PPAR $\gamma$ a través de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina para proteger a las células PC12 de la neurotoxicidad A $\beta$ y del estrés por oxidación, aumenta la supervivencia celular, reduce la producción de radicales libres, reduce la peroxidación lipídica, inhibe la hiperfosforilación de la proteína tau, inhibe la AChE y estimula la neurogénesis del hipocampo	La combinación de THC y CBD exhibe un mejor perfil terapéutico que cada componente del cannabis por separado y respaldan la consideración de un medicamento a base de cannabis como una terapia potencial contra la Enfermedad de Alzheimer
32.	Epilepsia	Ladino et al. (2014) <sup>82</sup> .	Canadá	Estudio de casos	En 18 pacientes	La dosis media de consumo de THC 2.05 $\pm$ 1.8 (0.5-8) gramos al día	El THC se asocia con un efecto anticonvulsivo mediado por serotonina	Los resultados muestran potenciales efectos positivos sobre la actividad convulsiva usando cannabis medicinal, pero tiene una serie limitaciones.

**Fuente.** Elaborada por las autoras

De los resultados obtenidos de la Tabla 6, en los estudios en la epilepsia, las investigaciones pre clínicas, las dosis de  $\Delta^9$ -THCA/ $\Delta^9$ -THC varió de 250 a 2000 mg/kg vía intraperitoneal los resultados fueron limitados (Benson et al., 2022)<sup>52</sup>. Entretanto, en la Enfermedad de Parkinson se destaca en especies marinas a microdosis de 10  $\mu$ M en tres cannabinoides la cual tuvieron efecto neuroprotector y efectos secretores de dopamina (Morash et al., 2022)<sup>57</sup>. El cannabigerol (CBG) fue dosificado entre 1 y 60 mg/kg por vía intraperitoneal en roedores albinos que fueron inducidas por el estrés en ratones, los resultados obtenidos señalan que el CBG fue ineficaz para alterar varios procesos de memoria condicionada al miedo y el comportamiento relacionado con la ansiedad (Zhou et al., 2022)<sup>62</sup>. Se logró experimentar en animales menores con Enfermedad de Alzheimer a dosis THC 0.75 mg/kg y CBD 0.75 mg/kg vía intraperitoneal, lográndose reducir los déficits de memoria y aumenta la capacidad de aprendizaje en ratones transgénicos APP/PS1 utilizados como modelo experimental (Aso et al., 2015)<sup>81</sup>. Con respecto a los ensayos clínicos controlados en 18 pacientes con demencia, la dosis administrada era 1.5 mg de THC oral cada 12 horas por día, no se hallaron diferencias en el número y tipo de eventos adversos (Van den Elsen et al., 2017)<sup>79</sup>. En esa misma línea, en pacientes con esquizofrenia en un estudio multicéntrico en tres países europeos fue administrado CBD 1000 mg/día en solución oral, hubo efectos significativos tanto en los síntomas psicóticos positivos como en el rendimiento cognitivo (McGuire et al., 2018)<sup>78</sup>. Asimismo, en EEUU, Boggs et al. (2018)<sup>76</sup> la administración de CBD oral (600 mg/día) no fue eficaz en el tratamiento de los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia. En la investigación de Timler et al. (2020)<sup>68</sup> en Australia en pacientes psiquiátricos, administró aceite de cannabis en concentraciones de 25 mg/mL THC y 17 mg/mL CBD, la misma demostró la capacidad de disminuir algunos síntomas asociados con la demencia. De manera semejante, en pacientes adultos diagnosticados con problemas de insomnio, se administró una solución de aceite de cannabis oral de 10 mg de  $\Delta^9$ -THC y 200 mg de CBD a dosis única, los participantes informan que el consumo de cannabis promueve el sueño (Suraev et al., 2020)<sup>67</sup>.

Leweke et al. (2021)<sup>64</sup> en Alemania en 42 pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia a dosis de CBD hasta 800 mg/día hubo una mejora en el

funcionamiento neurocognitivo. Asimismo, en 150 niños y adolescentes entre 5 y 21 años en Israel con trastorno del espectro autista (TEA) no mejoraron los parámetros del sueño, cuando se administró 10 mg/kg CBD y 0.5 mg/kg/día de THC (Schnapp et al., 2022)<sup>60</sup>. Del mismo modo, en Brasil en un ensayo clínico aleatorizado, en 60 niños, entre los 5 y 11 años de edad todos ellos con autismo, se utilizó CBD a una concentración baja (2.5mg/mL), empleando 3 gotas dos veces al día, logrando mejorar la interacción social (Silva et al., 2022)<sup>61</sup>. En Australia, Ried et al. (2022)<sup>58</sup>, en 29 participantes con insomnio se dosificó el aceite de cannabis medicinal en 10 mg/mL de THC y 15 mg/mL de CBD en dosis de 0.2-1.5 mL/día de CBD durante 2 semanas, existió mejoría significativa en la calidad y duración del sueño.

Los principales estudios observacionales (estudio de casos, reporte de caso, transversal, cohorte, prospectivo y retrospectivo) entre se resalta la investigación de Devinsky et al. (2022)<sup>54</sup> en 29 pacientes epilépticos la cual se dosificó 0.11 mg/kg/día de THC y 2.3 mg/kg/día de CBD, los resultados fueron que no se encontró evidencia de eficacia para reducir las convulsiones. En Israel, se realizó un estudio con pacientes que presentaban el trastorno del espectro autista, el cannabis alto en CBD puede generar mejoras, particularmente en las habilidades de comunicación social (Hacohen et al., 2022)<sup>55</sup>. Un estudio de caso (paciente de 9 años de edad) con trastornos del espectro autista se demostró que una combinación de aceite con alto contenido en CBD y bajas dosis de THC (20 mg de CBD y < 1 mg de THC dos veces al día) es una opción de tratamiento eficaz para controlar los síntomas asociados al autismo (Ma et al., 2022)<sup>56</sup>. En pacientes ansiosos y deprimidos se administró el aceite de cannabis, la misma que hubo mejoras mayores en los pacientes que buscaban activamente cannabis medicinal para tratar la ansiedad o la depresión. En ese mismo contexto, Martin et al. (2021)<sup>63</sup>, luego de un estudio en pacientes con ansiedad y depresión se dosificó 0.8 mg/kg de CBD y 0.03 mg/kg de THC, los resultados indican que el aceite de cannabis medicinal puede reducir la ansiedad y los síntomas depresivos en poblaciones clínicamente ansiosas y deprimidas. De otro lado, en participantes con diagnóstico de migraña, en un estudio de corte transversal, consumían 0.1 g por mes, los pacientes afirmaron que el cannabis medicinal mitigaba la discapacidad de la migraña (Aviram et al., 2020)<sup>65</sup>. En pacientes con epilepsia, a

los cuales se le administró solución de THC oral de 0.02 mg/kg y 1.59 mg/kg se logró hallar el tiempo medio para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 7 horas, mientras que la vida media de eliminación de la fase aguda fue de 4.0 horas (Wang et al., 2020)<sup>69</sup>. Del mismo modo, Zafar et al. (2020)<sup>70</sup>, sugieren que las dosis individuales diarias de THC entre 66 mg y 265 mg y CBD entre 200 mg y 550 mg es eficaz para reducir la frecuencia de los ataques en una serie de enfermedades epilépticas. En un estudio retrospectivo en 60 niños autista al administrarse una dosis media diaria de  $3.8 \pm 2.6$  mg/kg/día de CBD y  $0.29 \pm 0.22$  mg/kg/día de THC el comportamiento mejoro en el 61% de los pacientes tratados (Aran et al., 2019)<sup>71</sup>.

De otro lado, Fleury-Teixeira et al. (2019)<sup>73</sup>, en Brasil en un estudio de cohorte, a dosis promedio de CBD 4.55 mg/kg/día y de THC 0.06 mg/kg/día, para el tratamiento de los síntomas autistas puede mejorar múltiples síntomas del autismo. Se logró una mejoría de los síntomas ansiedad y depresión con el uso de cannabis medicinal en 888 participantes de 16 a 84 años de edad al consumir dosis Mayores de 3 gr/día (Turna et al., 2019)<sup>3</sup>. En el estudio observacional longitudinal de Hausman-Kedem et al. (2018)<sup>77</sup>, en Israel, en pacientes epilépticos, las dosis orales de CBD oscilaron entre 4 y 32 mg/kg/día, los resultados señalan que puede reducir de manera significativa la frecuencia de la crisis convulsiva.

En pacientes con migraña en un estudio retrospectivo de historias clínicas, se identificó ciento veintiún pacientes adultos que consumían diversas presentaciones farmacéuticas informaron que la frecuencia de la cefalea migrañosa disminuyó con el uso de cannabis medicinal. Casi todos los pacientes usaron cannabis medicinal a diario para la migraña (Rhyne et al., 2016)<sup>80</sup>. En 18 participantes que fueron diagnosticados con epilepsia se les administró cannabis medicinal a dosis media de consumo  $2.05 \pm 1.8$  (0.5-8) gramos al día, los resultados muestran potenciales efectos positivos sobre la actividad convulsiva usando cannabis medicinal, pero tiene serie limitaciones (Ladino et al., 2014)<sup>82</sup>.

La administración de cannabis para reducir la jaqueca y la migraña es relativamente frecuente, pero la investigación sobre su eficacia sigue siendo insuficiente

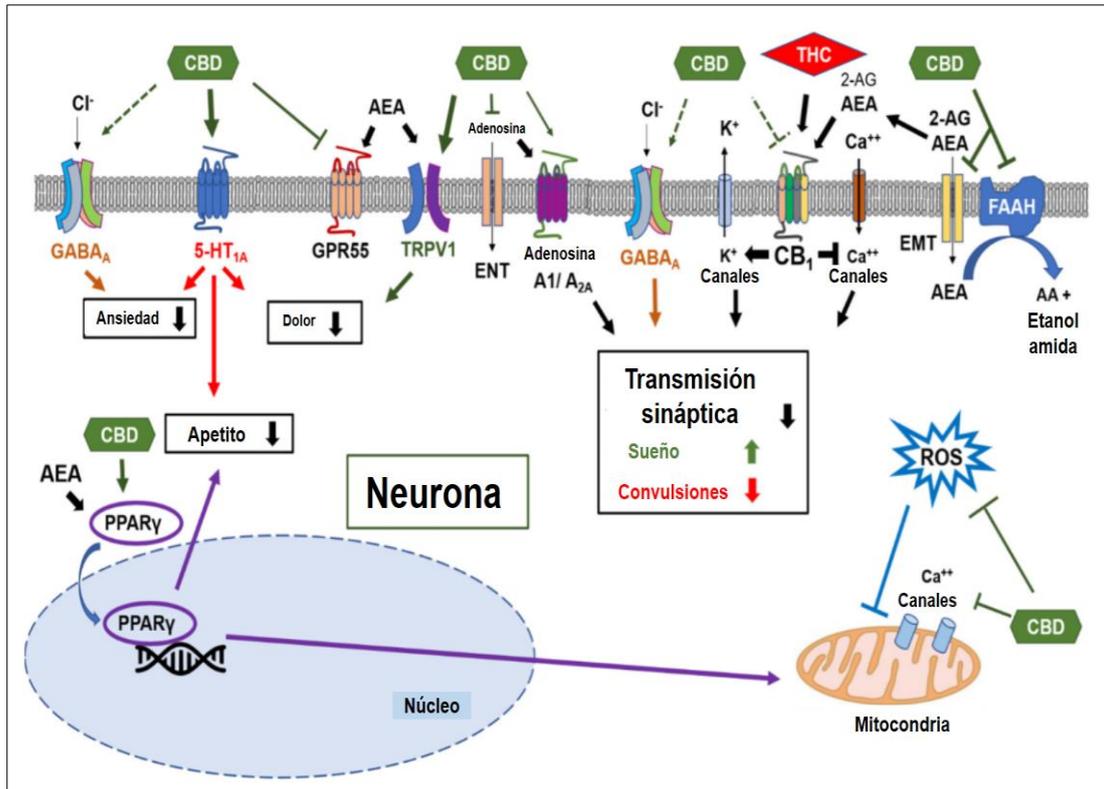
De manera continua e importante, la actividad farmacológica y el efecto farmacológico del cannabis medicinal en la salud mental de acuerdo a la revisión sistémica desarrollada, la planta de cannabis contiene compuestos únicos (fitocannabinoides) que pueden interactuar con el sistema endocannabinoide directamente, mediante el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), o indirectamente, mediante el cannabidiol (CBD).

Durante la búsqueda de información se logró ubicar diversas proposiciones mecanicistas sobre el proceso farmacológico del cannabis, aunque no precisa con exactitud, debido a la interconexión con diversas dianas moleculares en distantes áreas cerebrales, ofrece un panorama complejo de sus diversas acciones farmacológicas muchas de ellas logran efectos terapéuticos significativos y activando varias vías de señalización, aunque no concluyentes. A continuación, se describe el efecto farmacológico de algunas investigaciones clínicas identificadas durante la presente revisión sistémica y el aporte de otras referencias.

La interacción entre el THC y los receptores cannabinoides se produce en las neuronas presinápticas. La interacción pasa la señal para activar las proteínas G, que a su vez transfieren señales para activar o inhibir una serie de mensajes asociadas con las vías de transducción. Se ha descubierto que la proteína G está directamente implicada en la inhibición de los canales de Ca y Na activados, que, cuando se inhiben, conducen a la activación de la vía de la MAP cinasa (cinasa de proteína activadas por mitógenos) (Schnapp et al., 2022)<sup>60</sup>. Debido a la integración de estas vías, se precede hacia efectos graves o terapéuticos.

El CBD (Figura 13) es el principal fitocannabinoides no psicoactivo que puede activar el sistema endocannabinoide a través del CB1R inhibiendo el transportador endocannabinoide de membrana (EMT) y la degradación de la anandamida (AEA) a través de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). Esto, a la vez, acrecenta los niveles de los endocannabinoides AEA (principal agonista del CB1R) y 2-araquinodilglicerol (2-AG). Otros efectos neuronales del CBD son mediados a través del agonismo en los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y en el canal TRPV1, reduciendo la ansiedad y el dolor, y a través del agonismo de los

receptores nucleares PPAR $\gamma$ , aumentando la expresión de las enzimas citoprotectoras (Schnapp et al., 2022)<sup>60</sup>.



**Figura 13.** Múltiples dianas moleculares del cannabidiol (CBD) en las neuronas

**Fuente.** Schnapp et al. (2022)<sup>60</sup>.

**2-AG:** 2-araquidilglicerol; **5HT<sub>1A</sub>:** Receptor 5-hidroxitriptamina 1A; **AA:** Ácido araquidónico; **AEA:** Anandamida o araquidonoiletanolamida; **CBD:** Cannabidiol; **GABA<sub>A</sub>:** Receptor del ácido  $\gamma$  aminobutírico tipo A; **GPR55:** Receptor 55 acoplado a proteína G; **EMT:** Transportador de membrana endocannabinoide; **ENT:** Transportador de nucleótidos de equilibrio; **FAAH:** Amida hidrolasa de ácidos grasos; **PPAR $\gamma$ :** Receptores activados por proliferadores peroxisomales; **ROS:** Especies reactivas de oxígeno; **THC:**  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol; **TRPV1:** Receptor de potencial transitorio V1

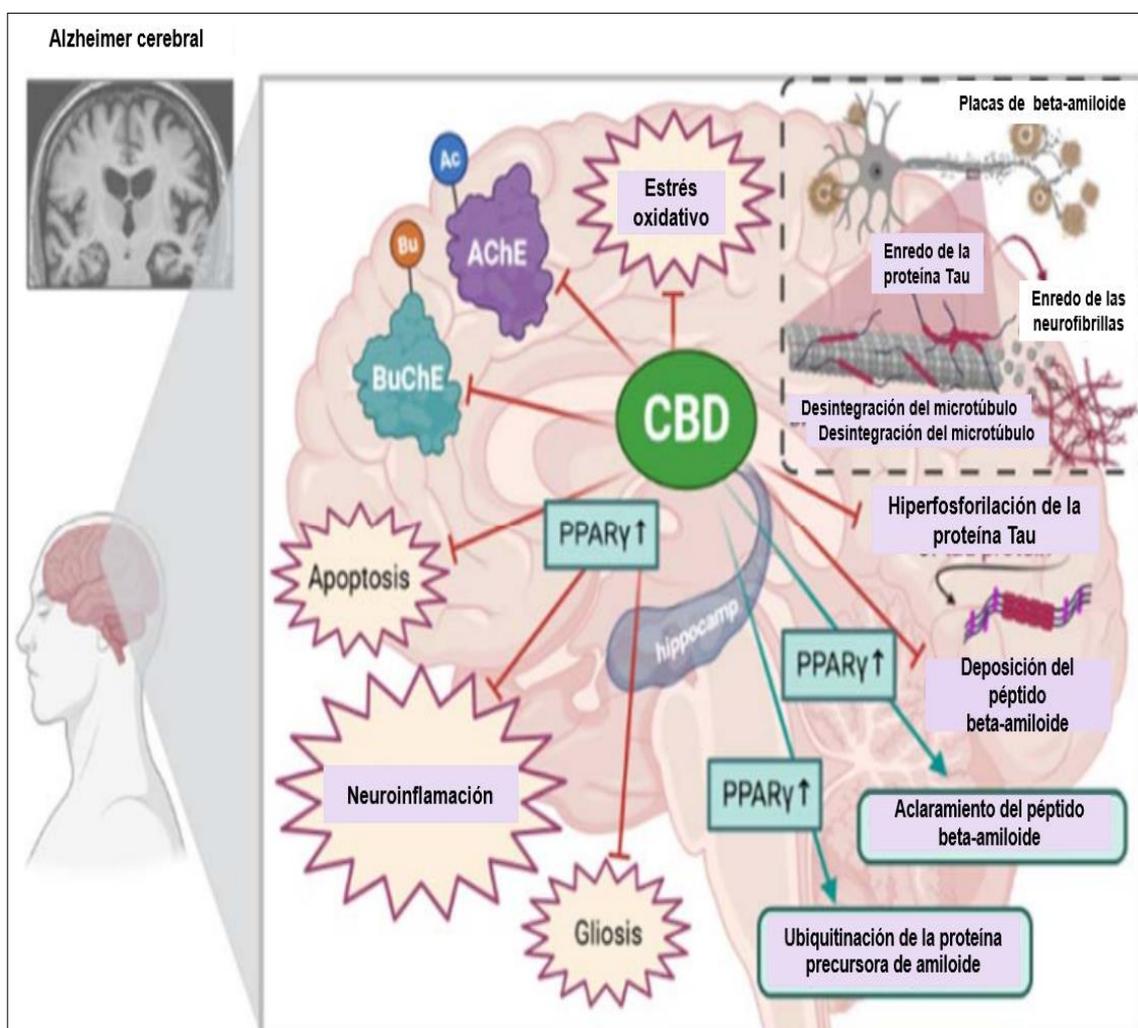
Las propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y neuroprotectoras, se propuso al CBD como una prometedora estrategia innovadora para la enfermedad de Alzheimer (Broers et al., 2019)<sup>72</sup>. Asimismo, el CBD reduce la hiperfosforilación de la proteína tau, inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa y la deposición y expresión de beta-amiloide (Aso et al., 2015)<sup>81</sup>.

El mecanismo molecular de acción del CBD sobre la enfermedad de Alzheimer se atribuye hoy en día a su influencia sobre la actividad del receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), que pertenece a la superfamilia de

receptores de hormonas nucleares, y sus factores de transcripción son activados por el ligando (Ożarowski et al., 2021)<sup>83</sup>.

El CBD puede actuar como agonista de PPAR- $\gamma$ . Los estudios realizados en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer demostraron que el agonista de PPAR- $\gamma$  provocaba la reducción de la placa amiloide y de la inflamación (Ożarowski et al., 2021)<sup>83</sup>.

En el mismo marco, el agonista PPAR- $\gamma$  mejora la función cognitiva y de memoria en pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada. Además, el CBD presenta actividad antiapoptótica, acentúa la ubiquitinación de la proteína precursora amiloide, renueva el aclaramiento del péptido A $\beta$ , demostrando propiedades antiinflamatorias y antigliosis, dependiendo de la activación selectiva de PPAR- $\gamma$  (Figura 14) (Ożarowski et al., 2021)<sup>83</sup>. Por este motivo, el CBD puede ser una intervención terapéutica interesante.



**Figura 14.** El CBD en el mecanismo patogénico de la enfermedad de Alzheimer.

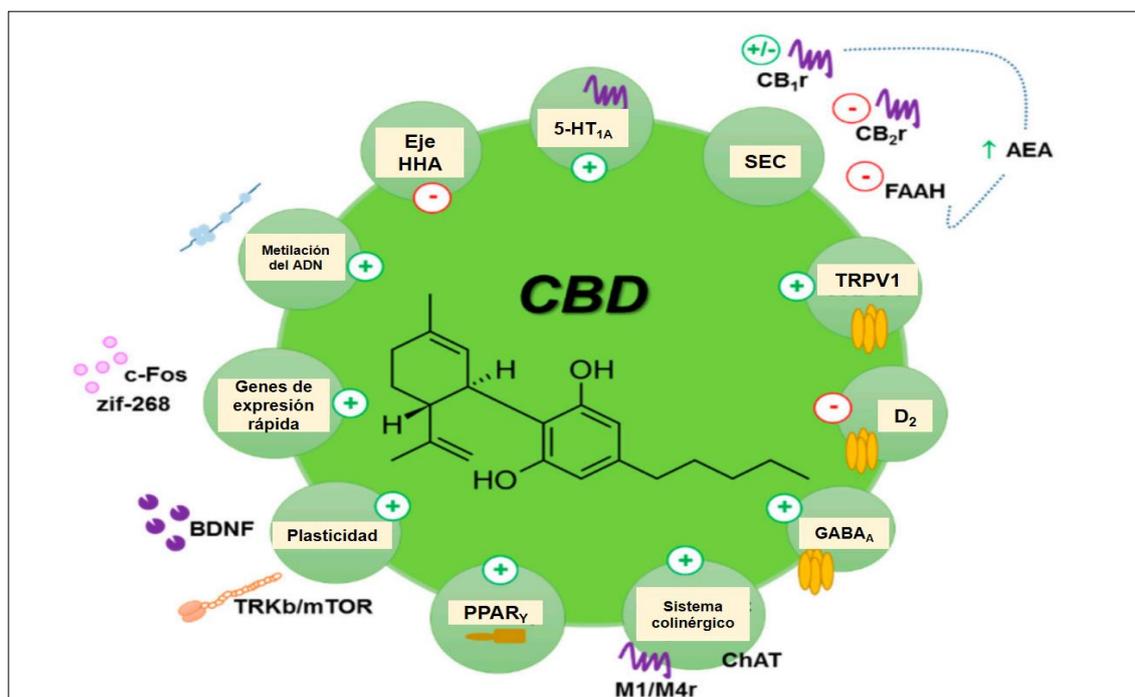
**Fuente.** Ożarowski et al. (2021)<sup>83</sup>.

**CBD:** Cannabidiol; **AChE:** acetilcolinesterasa; **BuChE:** butirilcolinesterasa;

**Aβ:** beta-amiloide; **PPAR-γ:** receptor activado por el proliferador de peroxisomas

De la recolección de datos durante la revisión sistemática, diversos autores sugieren que ciertas dianas parecen desempeñar un papel más relevante que otras en los efectos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos del CBD<sup>3,59,62-64,66,72,75,76,78</sup>. Por ejemplo, el receptor 5-HT<sub>1A</sub> juega un papel significativo en la acción ansiolítica del CBD. Además, el eje HHA, la anandamida, el cannabinoide CB<sub>2r</sub>, los factores de neurogénesis y los receptores GABA<sub>A</sub>, están implicados, directa o indirectamente, en las acciones inducidas por el CBD sobre las enfermedades mentales (García et al. 2020)<sup>84</sup>.

En otras dianas, los receptores muscarínicos M1/M4 y la colina acetiltransferasa también se asociaron con los efectos moduladores del CBD en las alteraciones conductuales. Además, un estudio *in vitro* mostró que el CBD también puede actuar sobre los receptores de dopamina D2, inhibiendo la unión de dopamina en el tejido estriado homogeneizado de ratas (Figura 15) (García et al. 2020)<sup>84</sup>.



**Figura 15.** Mecanismos hipotéticos descritos para las acciones ansiolíticas, antidepresivas y antipsicóticas del cannabidiol

**Fuente.** García et al. (2020)<sup>84</sup>.

**AEA:** Anandamida; **5-HT<sub>1A</sub>:** Receptor de serotonina 1A; **BDNF:** Factor neurotrófico derivado del cerebro; **CB1r:** Receptor cannabinoide CB1; **CB2r:** Receptor cannabinoide CB2; **ChAT:** Colina acetiltransferasa; **D<sub>2</sub>:** Receptor dopaminérgico D<sub>2</sub>; **SEC:** Sistema endocannabinoide; **FAAH:** Amida hidrolasa de ácidos grasos; **Eje HHA:** Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; **M1/M4r:** Receptores muscarínicos 1 y 4; **PPAR $\gamma$ :** Receptor activado por el proliferador de peroxisomas; **TRKb/Mtor:** Receptor de tropomiosina relacionado a la quinasa B/Diana de rapamicina en células de mamífero; **TRPV1:** Receptor de potencial transitorio V1

De los diferentes estudios sistematizados hallados, está claro que, aunque se conoce los mecanismos moleculares de acción predominantes del THC y CBD desde hace décadas, se conocen mucho menos los mecanismos neuromoleculares del resto de los cannabinoides. Cabe señalar que todavía se tiene que explorar mejor muchas áreas de la investigación de los cannabinoides. Los estudios observacionales son muy importantes, pero deben complementarse con los ensayos clínicos para que los posibles usos terapéuticos de estos productos puedan hacerse con más información sobre las dosis y efectos adversos.

## IV. DISCUSIÓN

### IV.1. Discusión

Por lo que sabemos, este es el primer estudio de este tipo y representa el mayor mapeo cualitativo que ha revisado sobre la evidencia fitoquímica y farmacológica del cannabis medicinal en la salud mental realizado desde enero 2012 a diciembre 2022.

#### *Identificación fitoquímica:*

En fitoquímica, esta planta es muy compleja y contiene más de 480 compuestos químicos diferentes. Determinados compuestos pertenecen a los metabolitos primarios, como los aminoácidos, los ácidos grasos y los esteroides, mientras que los cannabinoides, los flavonoides, los acetilbenoides, los terpenoides, los lignanos (amidas fenólicas y lignanamidas) y los alcaloides se encuentran entre los metabolitos secundarios producidos por la planta de cannabis (Babaei et al., 2022)<sup>85</sup>. En otras palabras, el cannabis es similar a una fábrica muy productiva en términos de fitoquímicos, que tiene un valor superior en la industria farmacéutica.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los compuestos pertenecen a diferentes clases de sustancias químicas como cannabinoides o fitocannabinoides, terpenos, terpenoides ( $\beta$ -amirina, epifriedelanol y friedelina) y esteroides o esteroides (campesterol, estigmasterol y  $\beta$ -sitosterol). Asimismo, la presencia de flavonoides, lignanamidas, compuestos fenólicos totales y fenilpropionamidas. Estos resultados son similares a los obtenidos en Dinamarca, que proporcionan evidencia visual de los cannabinoides que se producen y acumulan en los tricomas de las hojas de *Cannabis sativa* L, mediante la ionización por electropulverización por desorción y desorción/ionización láser asistida por matriz, se obtuvieron imágenes de los siguientes cannabinoides: tetrahidrocannabinol, cannabidiol, ácido tetrahidrocannabinólico y el ácido cannabidiólico. Entre los flavonoides se halló principalmente en las hojas: apigenina cannaflavina A, cannaflavina B, cannaflavina C, kaempferol, luteolina, orientina, quercetina, vitexina e isovitexsina (Lorensen et al., 2023)<sup>86</sup>. En esa misma línea, El Bakali et al.

(2022), identificó los constituyentes químicos del aceite esencial de *Cannabis sativa* L, la cual mostró una importante riqueza fitoquímica, de terpenoides ( $\beta$ -cariofeleno,  $\beta$ -mercenio,  $\alpha$ -humuleno, óxido de cariofeleno, decano y  $\alpha$ -pineno)<sup>87</sup>, lo mismo concuerda la investigación de Di Sotto et al. (2022), en dos aceites esenciales obtenidos de las inflorescencias de las variedades de cannabis, la cual determinó la composición de los aceites esenciales en terpenos y fitocannabinoides (cannabidiol y el ácido cannabigerólico)<sup>88</sup>. En Italia, a través de diversas técnicas analíticas (cromatografía líquida de alta eficacia y cromatógrafo de gas detector de ionización de llama) en dos variedades cultivadas en altitud de *Cannabis sativa* L se logró identificar 14 cannabinoides, seguido de una composición de terpenos particular, contenido de ácidos grasos poliinsaturados y un perfil de proteína favorables (Pavlovic et al., 2019)<sup>89</sup>. Es decir, la procedencia geográfica del cannabis debería tenerse en cuenta a la hora de seleccionar una variedad que fuera adecuada para una aplicación farmacéutica de uso final específica.

Estudios desarrollados en Austria, se destaca que las raíces de *Cannabis sativa* L. siempre han recibido menos atención. Los investigadores identificaron 20 metabolitos secundarios, entre los que se incluyen la  $\beta$ -amirona, el glutinol, el fucosterol, el estigmastanol, el estigmasta-3,5-dieno, el estigmasta-3,5,22-trieno y la oleamida (Kornpointner et al., 2021)<sup>90</sup>. En Italia, se investigó el perfil fitoquímico de inflorescencias de *Cannabis sativa* L. cultivadas en diferentes condiciones relacionadas con la altitud. Mostraron una mayor cantidad total de terpenos tales como  $\beta$ -mirceno, trans-cariofileno y  $\alpha$ -humuleno como principales contribuyentes. El ácido cannabidiólico fue el fitocannabinoides en abundancia, con concentraciones significativamente mayores en las muestras de estudio. Las flavonas isoprenoides (cannaflavinas a, b y c) se incrementaron de forma correspondiente en las muestras de montaña, mientras que la apigenina resultó ser más abundante en las muestras de llanura (Giupponi et al., 2020)<sup>91</sup>. La información relativa a las diferencias en el perfil fitoquímico de las inflorescencias del *Cannabis sativa* L. apoya el cultivo en zonas montañosas como fuente de cannabinoides

farmacológicamente activos, terpenos y cannaflavonas que se consideran también como prometedores moléculas activas.

De otro lado, un estudio desarrollado en Chile, sobre la composición fitoquímica de los aceites de *Cannabis sativa* L. a través del método de extracción sólido-líquido, se obtuvo altos contenidos de cannabidiol, flavonoides y compuestos fenólicos. Cabe destacar que la selección de la variedad de *Cannabis sativa* y el disolvente para el método de extracción puede utilizarse para conseguir la composición óptima del aceite y elaborar un agente terapéutico natural (Pino et al., 2023)<sup>92</sup>. Por el contrario, Nigeria, la evaluación fitoquímica de *Cannabis sativa* L. reveló fitoquímicos poco identificados tales como los alcaloides, saponinas y taninos en cantidades variables. Los metabolitos secundarios enumerados que posee esta planta se atribuyen a menudo a las diferentes actividades terapéuticas que exhiben algunas plantas medicinales (Ojezele et al., 2019)<sup>93</sup>. Entre tanto, en Sudáfrica, confirmaron una alta presencia de alcaloides y terpenoides, y una presencia moderada de flavonoides, glucósidos y saponinas en las partes aéreas molidas de *Cannabis sativa* L, han descubierto que estos fitoquímicos son inhibidores de la actividad de la acetilcolinesterasa y de la enzima  $\beta$ -secretasa. Lo que indica que podría ser un agente anticolinérgico potencial para el tratamiento sintomático de la enfermedad del Alzheimer (Mooko et al., 2022)<sup>94</sup>. Los metabolitos secundarios presentan propiedades similares a los fármacos, actúan sinérgicamente con fármacos validados y poseen nuevos mecanismos de acción; no obstante, es muy necesario evaluar su seguridad y tolerabilidad. Los crecientes conocimientos actuales sobre los componentes moleculares clave del género *Cannabis*, así como sus diversas vías fitoquímicas, pueden permitir aumentar la producción de cannabinoides, terpenos o compuestos fenólicos con efectos terapéuticos más específicos. En tales situaciones, la fitoquímica del cannabis, se han beneficiado de este creciente interés y por la tendencia observada en estos años parece que el descubrimiento de nuevos metabolitos especializados parece inevitable. En particular, como se señala en esta revisión sistemática, en el sector de la industria farmacéutica y las ciencias farmacológicas nuevos hallazgos sobre el papel del metabolismo del

cannabis y cómo interactúa con el sistema nervioso central humano parecen estar cerca de su descubrimiento.

*Estudios farmacológicos:*

En la presente revisión sistémica, se logró ubicar las situaciones clínicas en salud mental entre ellas: epilepsia trastornos del espectro autista (TEA), ansiedad y depresión, demencia, esquizofrenia, insomnio, migraña, ansiedad, ansiedad e insomnio, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson. De acuerdo a los resultados obtenidos, al desarrollar investigaciones semejantes, en Estados Unidos se realizó un estudio sobre el uso de extracto de cannabis oral en una cohorte de pacientes pediátricos con epilepsia y se asoció con el beneficio percibido para las convulsiones (Treat et al., 2017)<sup>95</sup>. Para comprender mejor la eficacia y seguridad de las terapias con cannabinoídes, apoyamos firmemente la necesidad de realizar estudios controlados y ciegos de productos con formulaciones consistentes en epilepsias pediátricas que se basen en datos concretos como recuentos diarios de crisis, evaluaciones neurocognitivas formales y electroencefalografía como posible biomarcador. Más aún, a nivel preclínico, el cannabidiol redujo eficazmente las convulsiones y los déficits sociales de tipo autista en un modelo genético de ratón validado del síndrome de Dravet, un trastorno epiléptico infantil grave causado por mutaciones de pérdida de función en el canal de sodio cerebral (Kaplan et al., 2017)<sup>96</sup>. Estas pruebas preclínicas son esenciales para construir una base científica sólida para un mayor uso medicinal del cannabis medicinal.

Recientes informes de casos y estudios retrospectivos han mostrado la posible eficacia, seguridad y tolerabilidad del uso de cannabis medicinal enriquecido en cannabidiol para tratar los síntomas centrales del TEA y muchos síntomas comórbidos, como la irritabilidad y los problemas para dormir (Holdman et al., 2022)<sup>97</sup>. El cannabis medicinal en presencia de CBD parece ser una opción eficaz, tolerable y relativamente segura para muchos síntomas asociados con el TEA, sin embargo, la seguridad a largo plazo es desconocida en este momento.

Kurzepa et al. (2021), en Polonia, a través de un reporte de caso demostró que la migraña sintomática puede tratarse eficazmente con *Cannabis Sativa* L. con alto contenido de THC mediante el método de vaporización<sup>98</sup>, lo que coincide con los resultados demostrados aquí, y apoya nuestro hallazgo de altas tasas de informes de pacientes sobre la reducción de la frecuencia de la migraña, la cual se ha demostrado in vivo que el THC inducía un efecto antinociceptivo en la materia gris periacueductal, que se cree que está implicada en la fisiopatología de la migraña<sup>65,80</sup>. En conjunto, los hallazgos proponen que la mejora del estado de la migraña entre los que respondieron al tratamiento podrían atribuirse directamente a los efectos del cannabis medicinal, en lugar de ser secundarios a la reducción de la frecuencia de los ataques de migraña.

En la presente revisión sistemática en relación a la ansiedad y otros síntomas relacionados<sup>3,58,59,62,63,66,67,75</sup> son similares a los obtenidos a Moltke y Hindocha et al. (2021), en un estudio transversal, los encuestados informaron de que el consumo de CBD era eficaz para la ansiedad autopercebida<sup>99</sup>, el CBD es ansiolítico en condiciones experimentales en animales, humanos sanos y en personas con trastorno de ansiedad social generalizada (De Faria et al., 2020)<sup>100</sup>. El sueño fue la segunda razón más importante para el uso de CBD. Los estudios preclínicos han mostrado resultados mixtos con algunas dosis que muestran un aumento en el tiempo total de sueño (Chagas et al. 2013)<sup>101</sup>. Sin embargo, dado que la sedación y la somnolencia se consideran efectos adversos comunes del CBD en un metaanálisis de ensayos clínicos en los que se utilizan dosis altas (Chesney et al. 2020)<sup>102</sup>, puede que no sea sorprendente que el CBD en dosis bajas mejorara la calidad y la duración del sueño.

De acuerdo a la investigación de Morash et al. (2022)<sup>57</sup>, en un estudio preclínico (en larvas de pez cebra), en tres cannabinoides, los mismos tuvieron efecto neuroprotector y efectos secretores de dopamina. Este hallazgo es reforzado por Patel et al. (2019) quien afirma que la automedicación con cannabis ha mejorado muchos síntomas de la enfermedad de Parkinson, como la bradicinesia, el temblor, la rigidez, la

depresión, el sueño y el dolor. Sin embargo, el uso de cannabis tiene efectos a corto y largo plazo, incluidos problemas cognitivos. Asimismo, se destaca que el uso de cannabis no tuvo un impacto en los medicamentos recetados para la enfermedad de Parkinson<sup>103</sup>. De hecho, casi todos los participantes informaron que sabían que el cannabis no sería un sustituto para sus fármacos actuales. Aunque, este resultado difiere de otras investigaciones, en las que el uso de medicamentos de prescripción descendió entre los consumidores de cannabis (Kindred et al. (2017)<sup>104</sup>. Incluso, Goldberg et al. (2023) en un estudio retrospectivo de casos y controles en pacientes con parkinsonismo señaló que no hubo signos de un mayor deterioro de los síntomas psicóticos, depresivos o cognitivos en el grupo de cannabis medicinal durante un período de tres años de seguimiento. Quizás el cannabis medicinal, puede ser una terapia complementaria para la enfermedad de Parkinson, es segura, con respecto a los síntomas neuropsiquiátricos, y parece no tener un efecto perjudicial en la progresión de la enfermedad<sup>105</sup>. Resulta tranquilizador que el cannabis no es un sustituto de la medicación antiparkinsoniana y muchas personas justificadamente no consumen cannabis debido a la falta de pruebas que respalden su uso en la enfermedad de Parkinson. A pesar de la falta de apoyo probatorio, es preocupante que los consumidores de cannabis de enfermedad del Parkinson carezcan de recursos que les orienten sobre el uso potencial del cannabis.

Aso et al. (2015)<sup>81</sup>, en España, a nivel pre clínico señala que la combinación de THC y CBD es una posible terapia potencial contra la enfermedad de Alzheimer. En el mismo contexto, Uddin et al. (2020), en Bangladesh, declara que no existen tratamientos eficaces, lo que subraya la necesidad de aumentar la investigación para desarrollar fármacos novedosos para tratar o prevenir el proceso de la enfermedad<sup>106</sup>. Además, en los últimos años se ha estudiado el posible uso terapéutico de los cannabinoides en la enfermedad de Alzheimer. Además, Palmieri y Vadalá (2023) en pacientes italianos con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer utilizaron el extracto de cannabis diluido (THC y CBD), demostró una reducción de la agitación, la apatía, la irritabilidad, las alteraciones del sueño y las alteraciones alimentarias<sup>107</sup>. La

falta de estudios clínicos en este ámbito justifica la realización de nuevos ensayos, en particular estudios controlados aleatorizados, para evaluar la farmacocinética y la farmacodinámica del tratamiento con cannabis en diferentes grupos de síntomas de la enfermedad de Alzheimer.

Actualmente, las pruebas son incipientes y demasiado débiles para recomendar intervenciones basadas en cannabinoides para una serie de trastornos mentales. Aunque motivadora, los estudios apenas están iniciando a determinar si el cannabis o sus productos derivados pueden o no ser eficaces para esta aplicación a nivel clínico mental.

La principal limitación de esta revisión es la escasez de estudios de índole nacional desde la perspectiva fitoquímica y farmacológica del cannabis medicinal en la salud mental la cual estuvo ausente durante el proceso de la discusión. Asimismo, ante las diversas publicaciones se intentó buscar e incluir bibliografía relacionada a partir de los artículos citados, es posible que se hayan eludido algunos estudios pertinentes, especialmente los que quedaban fuera de los límites de la búsqueda. Gran parte de los datos publicados proceden de países desarrollados y se ha omitido el impacto del consumo de cannabis en economías menos privilegiadas, donde la carga puede ser mayor. Esta es otra área que requiere atención inmediata. Por el contrario, el punto fuerte de esta revisión es la búsqueda exhaustiva en cinco bases de datos principales, que condujo a la identificación de varios resúmenes en cincuenta publicaciones.

## IV.2. Conclusiones

- Se utilizó las bases de datos de revistas electrónicas entre ellas se logró hallar cincuenta artículos en Scopus, Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect y Scielo.
- Se ha identificado un consenso en la literatura científica de que fitoquímicos específicos (cannabinoides o fitocannabinoides, terpenos, terpenoides, esteroides o esteroles, flavonoides, lignanamidas, compuestos fenólicos totales y fenilpropionamidas) se encuentran en las plantas de cannabis, la misma son beneficiosos para la cognición y la salud mental en una serie de estados patológicos.
- Los fitoquímicos del cannabis muestran un alto potencial para ofrecer nuevos compuestos que podrían beneficiar significativamente el enfoque de descubrimiento de fármacos para desarrollar nuevos medicamentos.
- En la revisión sistémica, se logró resumir las situaciones clínicas en salud mental entre ellas: epilepsia trastornos del espectro autista (TEA), ansiedad y depresión, demencia, esquizofrenia, insomnio, migraña, ansiedad, ansiedad e insomnio, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.
- Aún queda mucho por saber sobre los efectos farmacológicos del cannabis, su eficacia, si los pacientes responden o no al tratamiento, definir las dosis correctas y los efectos adversos. No obstante, la comunidad científica está cada vez más interesada en estudiar las nuevas posibilidades terapéuticas del cannabis, a pesar de que no existen pruebas científicas que respalden su uso adecuado para la mayoría de las situaciones.

### **IV.3. Recomendaciones**

- Es necesario que los Institutos de Investigación Médica realicen más ensayos clínicos controlados con placebo, así como investigar la eficacia y la seguridad a largo plazo en diferentes poblaciones sobre el cannabis medicinal.
- Es recomendable que las Unidades de Investigación de las Universidades Públicas y Privadas del Perú desarrollen estudios sobre las ventajas terapéuticas, la elevada tendencia al abuso y los problemas de seguridad del cannabis medicinal. Aún más, son necesarios los esfuerzos de investigación para comprender mejor las interacciones de los cannabinoides en el cuerpo humano y explorar las posibles aplicaciones médicas del cannabis.
- Es recomendable que los investigadores pre clínicos en salud desarrollen más investigación sobre la dosis necesaria especialmente de los cannabinoides menos estudiados, el posible efecto séquito, la farmacocinética y la influencia de la farmacogenética tanto en el metabolismo de los cannabinoides como en la farmacodinámica.
- Es recomendable que el Colegio Químico Farmacéutico del Perú desarrolle un programa que permita el acceso abierto y opcional a la educación sobre el cannabis hacia los farmacéuticos (talleres virtuales o presenciales, conferencias y módulos de aprendizaje electrónico), para promover un uso más seguro y eficaz.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Dolphin W, Newhart M. Cannabis Use and Mental Health: Paradoxes of Medicalization. In: Harbusch, M. (eds) *Troubled Persons Industries*. *Palgrave Macmillan, Cham*. 2022;1-4. [doi:10.1007/978-3-030-83745-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-030-83745-7_11)
2. Zolotov Y, Grinstein Cohen O, Findley PA, Reznik A, Isralowitz R, Willard S. Attitudes and knowledge about medical cannabis among Israeli and American nursing students. *Nurse Education Today*. 2021; 99:104789. [doi: 10.1016/j.nedt.2021.104789](https://doi.org/10.1016/j.nedt.2021.104789)
3. Turna J, Simpson W, Patterson B, Lucas P, Van Ameringen M. Cannabis use behaviors and prevalence of anxiety and depressive symptoms in a cohort of Canadian medicinal cannabis users. *Journal of Psychiatric Research*. 2019; 111:134-139. [doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.01.024](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.024)
4. Arboleda MF, Prosk E, Cyr C, Gamaoun R, Vigano, A. Medical cannabis in supportive cancer care: lessons from Canada. *Supportive Care in Cancer*. 2020; 28:2999-3001. [doi:10.1007/s00520-020-05403-2](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05403-2)
5. Nutt D, Bazire S, Phillips LD, Schlag AK. So near yet so far: why won't the UK prescribe medical cannabis? *BMJ Open*. 2020;10(9): e038687.1-6. [doi:10.1136/bmjopen-2020-038687](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038687)
6. MacPhail SL, Bedoya-Pérez MA, Cohen R, Kotsirilos V, McGregor IS, Cairns EA. Medicinal Cannabis Prescribing in Australia: An Analysis of Trends Over the First Five Years. *Front Pharmacol*. 2022; 13:885655. [doi:10.3389/fphar.2022.885655](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.885655)
7. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population--a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:136. [doi:10.1186/1471-244X-14-136](https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-136)
8. Zylla D, Steele G, Eklund J, Mettner J, Arneson T. Oncology Clinicians and the Minnesota Medical Cannabis Program: A Survey on Medical Cannabis

- Practice Patterns, Barriers to Enrollment, and Educational Needs. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2018;3(1):195-202. [doi:10.1089/can.2018.0029](https://doi.org/10.1089/can.2018.0029)
9. Braun IM, Wright A, Peteet J, et al. Medical Oncologists' Beliefs, Practices, and Knowledge Regarding Marijuana Used Therapeutically: A Nationally Representative Survey Study. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1957-1962. [doi:10.1200/JCO.2017.76.1221](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.1221)
  10. Karanges EA, Suraev A, Elias N, Manocha R, McGregor IS. Knowledge and attitudes of Australian general practitioners towards medicinal cannabis: a cross-sectional survey. *BMJ Open.* 2018;8(7): e022101. [doi:10.1136/bmjopen-2018-022101](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022101)
  11. Maharajan MK, Yong YJ, Yip HY, et al. Medical cannabis for chronic pain: can it make a difference in pain management? *J Anesth.* 2020;34(1):95-103. [doi:10.1007/s00540-019-02680-y](https://doi.org/10.1007/s00540-019-02680-y)
  12. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):107-120. [doi:10.1007/s00406-018-0970-7](https://doi.org/10.1007/s00406-018-0970-7)
  13. LEY N° 30681. Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del cannabis y sus derivados. (El Peruano 17 de noviembre de 2017). <https://bit.ly/2lxxaGS>
  14. Villar SO, Chávez L. Cannabis medicinal: ¿Qué falta para que empiece a aplicarse la ley aprobada en el 2017? El Comercio, Lima: 2019, noviembre 21. <https://bit.ly/3fWtLyb>
  15. Montero-Oleas N, Arevalo-Rodriguez I, Nuñez-González S, Viteri-García A, Simancas-Racines D. Therapeutic use of cannabis and cannabinoids: an evidence mapping and appraisal of systematic reviews. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):12. [doi:10.1186/s12906-019-2803-2](https://doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2)
  16. Sohler NL, Starrels JL, Khalid L, et al. Cannabis Use is Associated with Lower Odds of Prescription Opioid Analgesic Use Among HIV-Infected Individuals with Chronic Pain. *Subst Use Misuse.* 2018;53(10):1602-1607. [doi:10.1080/10826084.2017.1416408](https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1416408)
  17. Park JY, Wu LT. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of

- medical marijuana use: A review. *Drug Alcohol Depend.* 2017; 177:1-13.  
[doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.03.009](https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.03.009)
18. Pisanti S, Bifulco M. Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(3):195-198.  
[doi: 10.1016/j.tips.2016.12.002](https://doi.org/10.1016/j.tips.2016.12.002)
  19. Orsolini L, Chiappini S, Volpe U, et al. Use of Medicinal Cannabis and Synthetic Cannabinoids in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):525.  
[doi:10.3390/medicina55090525](https://doi.org/10.3390/medicina55090525)
  20. Tamba BI, Stanciu GD, Urîtu CM, et al. Challenges and Opportunities in Preclinical Research of Synthetic Cannabinoids for Pain Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(1):24. [doi:10.3390/medicina56010024](https://doi.org/10.3390/medicina56010024)
  21. Lynn B, Gee A, Zhang L, Pfaus JG. Effects of Cannabinoids on Female Sexual Function. *Sex Med Rev.* 2020;8(1):18-27.  
[doi: 10.1016/j.sxmr.2019.07.004](https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.07.004)
  22. Krebs MO, Kebir O, Jay TM. Exposure to cannabinoids can lead to persistent cognitive and psychiatric disorders. *Eur J Pain.* 2019;23(7):1225-1233.  
[doi:10.1002/ejp.1377](https://doi.org/10.1002/ejp.1377)
  23. Gómez Echeandía MF. *Conocimientos y actitud de médicos de hospitales de Chiclayo acerca del uso medicinal del Cannabis Sp. en 2020-2021* [Tesis]. Universidad de San Martín de Porres; 2022. <https://bit.ly/3khyyAR>
  24. Carrión Torres JI, More Zapata, CA. *Conocimiento de propiedades del uso aceite de Cannabis sativa en el personal de las boticas Calidfarma de Puente Piedra -2021* [Tesis]. Universidad Interamericana para el Desarrollo; 2021. <https://bit.ly/3IMNZuJ>
  25. Ruiz Paredes T. *Regulación de la producción de cannabis y sus derivados, según la Ley N° 30681, y la vulneración del derecho fundamental a la salud en pacientes que la utilizan medicinal y terapéuticamente en Tacna, año 2019* [Tesis]. Universidad José Carlos Mariátegui. <https://bit.ly/3CMZi2>
  26. Gardiner KM, Singleton JA, Sheridan J, Kyle GJ, Nissen LM. Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis - A systematic review. *Plos One.* 2019;14(5): e0216556.  
[doi: 10.1371/journal.pone.0216556](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216556)

27. Choy, LT. The strengths and weaknesses of research methodology: Comparison and complimentary between qualitative and quantitative approaches. *IOSR Journal of Humanities and Social Science*. 2014;19(4):99-104. <https://bit.ly/3OmHqhX>
28. Teut M, Walach H, Varanasi R, et al. Recommendations for Designing, Conducting and Reporting Observational Studies in Homeopathy. *Homeopathy*. 2020; 109:114-125. [doi:10.1055/s-0040-1708045](https://doi.org/10.1055/s-0040-1708045)
29. Sataloff RT, Bush ML, Chandra R, et al. Systematic and other reviews: criteria and complexities. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;50(1):41. [doi:10.1186/s40463-021-00527-9](https://doi.org/10.1186/s40463-021-00527-9)
30. Eldawlatly A, Alshehri H, Alqahtani A, Ahmad A, Al-Dammas F, Marzouk A. Appearance of Population, Intervention, Comparison, and Outcome as research question in the title of articles of three different anesthesia journals: A pilot study. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(2):283-286. [doi: 10.4103/sja.SJA\\_767\\_17](https://doi.org/10.4103/sja.SJA_767_17)
31. Katzung B. *Basic & Clinical Pharmacology*. Fourteenth Edition. San Francisco: McGraw-Hill; 2018.
32. Cheng DM, Schmidt BM. *Phytochemistry: An Ethnobotanical Approach*. John Wiley & Sons; 2017.
33. Elliott J, DeJean D, Clifford T. et al. Cannabis for pediatric epilepsy: protocol for a living systematic review. *Syst Rev*. 2018; 7:95. [doi:10.1186/s13643-018-0761-2](https://doi.org/10.1186/s13643-018-0761-2)
34. Carvalho VM, de Almeida FG, de Macêdo Vieira AC, Rocha ED, Cabral LM, Strongin RM. Chemical profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes in southeastern Brazil. *Forensic Sci Int*. 2022; 335:111309. [doi: 10.1016/j.forsciint.2022.111309](https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2022.111309)
35. Raz N, Eyal AM, Davidson EM. Optimal Treatment with Cannabis Extracts Formulations Is Gained via Knowledge of Their Terpene Content and via Enrichment with Specifically Selected Monoterpenes and Monoterpenoids. *Molecules*. 2022;27(20):6920. [doi:10.3390/molecules27206920](https://doi.org/10.3390/molecules27206920)
36. Zamberletti E, Rubino T, Parolaro D. Therapeutic potential of cannabidivarin

- for epilepsy and autism spectrum disorder. *Pharmacol Ther.* 2021; 226:107878. [doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107878](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107878)
37. Nawaz H, Nawaz A, Ahsan A. Total phenolic content and antioxidant potential of local varieties of hemp in Pakistan (*Cannabis sativa*). *Journal of PI Biochemistry and Physiology.* 2021; 9:262.1-6. <https://bit.ly/3Knncoe>
38. Tremlová B, Mikulášková HK, Hajduchová K, et al. Influence of Technological Maturity on the Secondary Metabolites of Hemp Concentrate (*Cannabis sativa* L.). *Foods.* 2021;10(6):1418. [doi:10.3390/foods10061418](https://doi.org/10.3390/foods10061418)
39. Basas-Jaumandreu J, de Las Heras FXC. GC-MS Metabolite Profile and Identification of Unusual Homologous Cannabinoids in High Potency *Cannabis sativa*. *Planta Med.* 2020;86(5):338-347. [doi:10.1055/a-1110-1045](https://doi.org/10.1055/a-1110-1045)
40. Downer EJ. Anti-inflammatory Potential of Terpenes Present in *Cannabis sativa* L. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(5):659-662. [doi:10.1021/acscchemneuro.0c00075](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00075)
41. Jin D, Dai K, Xie Z, Chen J. Secondary Metabolites Profiled in Cannabis Inflorescences, Leaves, Stem Barks, and Roots for Medicinal Purposes. *Sci Rep.* 2020;10(1):3309. [doi:10.1038/s41598-020-60172-6](https://doi.org/10.1038/s41598-020-60172-6)
42. Rocha ED, Silva V, Pereira F, et al. Qualitative terpene profiling of Cannabis varieties cultivated for medical purposes. *Rodriguésia.* 2020;71: e01192019. 1-10. [doi:10.1590/2175-7860202071040](https://doi.org/10.1590/2175-7860202071040)
43. Bernstein N, Gorelick J, Koch S. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis (*Cannabis sativa* L.). *Industrial Crops and Products.* 2019; 129:185-194. [doi: 10.1016/j.indcrop.2018.11.039](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.11.039)
44. Citti C, Linciano P, Forni F, et al. Analysis of impurities of cannabidiol from hemp. Isolation, characterization and synthesis of cannabidibutol, the novel cannabidiol butyl analog. *J Pharm Biomed Anal.* 2019; 175:112752. [doi: 10.1016/j.jpba.2019.06.049](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.06.049)
45. Nagy DU, Cianfaglione K, Maggi F, Sut S, Dall'Acqua S. Chemical Characterization of Leaves, Male and Female Flowers from Spontaneous Cannabis (*Cannabis sativa* L.) Growing in Hungary. *Chem Biodivers.* 2019;16(3): e1800562. [doi:10.1002/cbdv.201800562](https://doi.org/10.1002/cbdv.201800562)
46. Guo T, Liu Q, Hou P, et al. Stilbenoids and cannabinoids from the leaves of

- Cannabis sativa* f. *sativa* with potential reverse cholesterol transport activity. *Food Funct.* 2018;9(12):6608-6617. [doi:10.1039/c8fo01896k](https://doi.org/10.1039/c8fo01896k)
47. Zhou Y, Wang S, Ji J, Lou H, Fan P. Hemp (*Cannabis sativa* L.) Seed Phenylpropionamides Composition and Effects on Memory Dysfunction and Biomarkers of Neuroinflammation Induced by Lipopolysaccharide in Mice. *ACS Omega.* 2018;3(11):15988-15995. [doi:10.1021/acsomega.8b02250](https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02250)
48. Isahq MS, Afridi MS, Ali J, Hussain MM, Ahmad S, Kanwal F. Proximate composition, phytochemical screening, GC-MS studies of biologically active cannabinoids and antimicrobial activities of *Cannabis indica*. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease.* 2015;5(11):897-902. [doi:10.1016/S2222-1808\(15\)60953-7](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(15)60953-7)
49. Tayyab T, Shahwar D. GCMS analysis of *Cannabis sativa* L. from four different areas of Pakistan. *Egyptian Journal of Forensic Sciences.* 2015; 5:114-125. [doi: 10.1016/j.ejfs.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.ejfs.2014.07.008)
50. Yan X, Tang J, dos Santos Passos C, et al. Characterization of Lignanamides from Hemp (*Cannabis sativa* L.) Seed and Their Antioxidant and Acetylcholinesterase Inhibitory Activities. *J Agric Food Chem.* 2015;63(49):10611-9. [doi: 10.1021/acs.jafc.5b05282](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05282)
51. Chen T, He J, Zhang J, et al. The isolation and identification of two compounds with predominant radical scavenging activity in hempseed (seed of *Cannabis sativa* L.). *Food Chemistry.* 2012;134(2):1030-1037. [doi: 10.1016/j.foodchem.2012.03.009](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.03.009)
52. Benson MJ, Anderson LL, Low IK, et al. Evaluation of the Possible Anticonvulsant Effect of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinolic Acid in Murine Seizure Models. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(1):46-57. [doi:10.1089/can.2020.0073](https://doi.org/10.1089/can.2020.0073)
53. Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure.* 2022; 95:56-63. [doi: 10.1016/j.seizure.2022.01.001](https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.01.001)
54. Devinsky O, Marmanillo A, Hamlin T, et al. Observational study of medical marijuana as a treatment for treatment-resistant epilepsies. *Ann Clin Transl*

- Neurol.* 2022;9(4):497-505. [doi:10.1002/acn3.51537](https://doi.org/10.1002/acn3.51537)
55. Hacoheh M, Stolar OE, Berkovitch M, et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):375. [doi:10.1038/s41398-022-02104-8](https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8)
56. Ma L, Platnick S, Platnick H. Cannabidiol in Treatment of Autism Spectrum Disorder: A Case Study. *Cureus.* 2022;14(8): e28442. [doi:10.7759/cureus.28442](https://doi.org/10.7759/cureus.28442)
57. Morash MG, Nixon J, Shimoda LMN, et al. Identification of minimum essential therapeutic mixtures from cannabis plant extracts by screening in cell and animal models of Parkinson's disease. *Front Pharmacol.* 2022; 13:907579. [doi:10.3389/fphar.2022.907579](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.907579)
58. Ried K, Tamanna T, Matthews S, Sali A. Medicinal cannabis improves sleep in adults with insomnia: a randomised double-blind placebo-controlled crossover study. *J Sleep Res.* 2022: e13793. [doi:10.1111/jsr.13793](https://doi.org/10.1111/jsr.13793)
59. Sachedina F, Chan C, Damji RS, Sanctis O. Medical cannabis use in Canada and its impact on anxiety and depression: A retrospective study. *Psychiatry Research.* 2022;313. [doi: 10.1016/j.psychres.2022.114573](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114573)
60. Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. *Biomedicines.* 2022;10(7):1685. [doi:10.3390/biomedicines10071685](https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685)
61. Silva EAD, Medeiros WMB, Santos JPMD, et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother.* 2022;44. [doi:10.47626/2237-6089-2021-0396](https://doi.org/10.47626/2237-6089-2021-0396)
62. Zhou C, Assareh N, Arnold JC. The Cannabis Constituent Cannabigerol Does Not Disrupt Fear Memory Processes or Stress-Induced Anxiety in Mice. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(3):294-303. [doi:10.1089/can.2021.0027](https://doi.org/10.1089/can.2021.0027)
63. Martin EL, Strickland JC, Schlienz NJ, et al. Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial. *Front*

- Psychiatry*. 2021; 12:729800. [doi:10.3389/fpsy.2021.729800](https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.729800)
64. Leweke FM, Rohleder C, Gerth CW, Hellmich M, Pukrop R, Koethe D. Cannabidiol and Amisulpride Improve Cognition in Acute Schizophrenia in an Explorative, Double-Blind, Active-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021; 12:614811. [doi:10.3389/fphar.2021.614811](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.614811)
65. Aviram J, Vysotski Y, Berman P, Lewitus GM, Eisenberg E, Meiri D. Migraine Frequency Decrease Following Prolonged Medical Cannabis Treatment: A Cross-Sectional Study. *Brain Sci*. 2020;10(6):360. [doi:10.3390/brainsci10060360](https://doi.org/10.3390/brainsci10060360)
66. Gulbransen G, Xu W, Arroll B. Cannabidiol prescription in clinical practice: an audit on the first 400 patients in New Zealand. *BJGP Open*. 2020;4(1): bjgpopen20X101010. [doi:10.3399/bjgpopen20X101010](https://doi.org/10.3399/bjgpopen20X101010)
67. Suraev A, Grunstein RR, Marshall NS, et al. Cannabidiol (CBD) and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) for chronic insomnia disorder ('CANSLEEP' trial): protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blinded, proof-of-concept trial. *BMJ Open*. 2020;10(5): e034421. [doi:10.1136/bmjopen-2019-034421](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-034421)
68. Timler A, Bulsara C, Bulsara M, Vickery A, Smith J, Codde J. Use of cannabinoid-based medicine among older residential care recipients diagnosed with dementia: study protocol for a double-blind randomised crossover trial. *Trials*. 2020;21(1):188. [doi:10.1186/s13063-020-4085-x](https://doi.org/10.1186/s13063-020-4085-x)
69. Wang GS, Bourne DWA, Klawitter J, et al. Disposition of oral delta-9 tetrahydrocannabinol (THC) in children receiving cannabis extracts for epilepsy. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;58(2):124-128. [doi:10.1080/15563650.2019.1616093](https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1616093)
70. Zafar RR, Schlag AK, Nutt DJ. Ending the pain of children with severe epilepsy? An audit of the impact of medical cannabis in 10 patients. *Drug Science, Policy and Law*. 2020; 6:1-6. [doi:10.1177/205032452097448](https://doi.org/10.1177/205032452097448)
71. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems-A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord*. 2019;49(3):1284-1288. [doi:10.1007/s10803-018-3808-2](https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2)
72. Broers B, Patá 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*. 2019;2(1):56-59.  
[doi:10.1159/000498924](https://doi.org/10.1159/000498924)
73. Fleury-Teixeira P, Caixeta FV, Ramírez da Silva LC, Brasil-Neto JP, Malcher-Lopes R. Effects of CBD-Enriched *Cannabis sativa* Extract on Autism Spectrum Disorder Symptoms: An Observational Study of 18 Participants Undergoing Compassionate Use. *Front Neurol*. 2019; 10:1145.  
[doi:10.3389/fneur.2019.01145](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01145)
74. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep*. 2019;9(1):200. [doi:10.1038/s41598-018-37570-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y)
75. Shannon S, Lewis N, Lee H, Hughes S. Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *Perm J*. 2019; 23:18-041. [doi:10.7812/TPP/18-041](https://doi.org/10.7812/TPP/18-041)
76. Boggs DL, Surti T, Gupta A, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 ;235(7):1923-1932. [doi:10.1007/s00213-018-4885-9](https://doi.org/10.1007/s00213-018-4885-9)
77. Hausman-Kedem M, Menascu S, Kramer U. Efficacy of CBD-enriched medical cannabis for treatment of refractory epilepsy in children and adolescents - An observational, longitudinal study. *Brain Dev*. 2018;40(7):544-551. [doi: 10.1016/j.braindev.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.braindev.2018.03.013)
78. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, et al. Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):225-231. [doi:10.1176/appi.ajp.2017.17030325](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325)
79. Van den Elsen GA, Tobben L, Ahmed AI, et al. Effects of tetrahydrocannabinol on balance and gait in patients with dementia: A randomised controlled crossover trial. *J Psychopharmacol*. 2017;31(2):184-191. [doi:10.1177/0269881116665357](https://doi.org/10.1177/0269881116665357)
80. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of Medical Marijuana on Migraine Headache Frequency in an Adult Population. *Pharmacotherapy*. 2016;36(5):505–510. [doi:10.1002/phar.1673](https://doi.org/10.1002/phar.1673)

81. Aso E, Sánchez-Pla A, Vegas-Lozano E, Maldonado R, Ferrer I. Cannabis-based medicine reduces multiple pathological processes in A $\beta$ PP/PS1 mice. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(3):977-91. [doi:10.3233/JAD-141014](https://doi.org/10.3233/JAD-141014)
82. Ladino LD, Hernández-Ronquillo L, Téllez-Zenteno JF. Medicinal marijuana for epilepsy: a case series study. *Can J Neurol Sci.* 2014;41(6):753-8. [doi:10.1017/cjn.2014.37](https://doi.org/10.1017/cjn.2014.37)
83. Ożarowski M, Karpiński TM, Zielińska A, Souto EB, Wielgus K. Cannabidiol in Neurological and Neoplastic Diseases: Latest Developments on the Molecular Mechanism of Action. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4294. [doi:10.3390/ijms22094294](https://doi.org/10.3390/ijms22094294)
84. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules.* 2020;10(11):1575. [doi:10.3390/biom10111575](https://doi.org/10.3390/biom10111575)
85. Babaei M, Ajdanian L, Lajayer BA. Morphological and phytochemical changes of *Cannabis sativa* L. affected by light spectra. *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering.* 2022. 119-133. [doi:10.1016/B978-0-323-85581-5.00020-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85581-5.00020-3)
86. Lorensen MDBB, Hayat SY, Wellner N, Bjarnholt N, Janfelt C. Leaves of *Cannabis sativa* and their trichomes studied by DESI and MALDI mass spectrometry imaging for their contents of cannabinoids and flavonoids. *Phytochem Anal.* 2023;34(3):269-279. [doi:10.1002/pca.3202](https://doi.org/10.1002/pca.3202)
87. El Bakali I, Sakar H, Boutahar A, Kadiri M, Merzouki A. A comparative phytochemical profiling of essential oils isolated from three hemp (*Cannabis sativa* L.) cultivars grown in central-northern Morocco. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology.* 2022; 42:102327. [doi: 10.1016/j.bcab.2022.102327](https://doi.org/10.1016/j.bcab.2022.102327)
88. Di Sotto A, Gullì M, Acquaviva A, et al. Phytochemical and pharmacological profiles of the essential oil from the inflorescences of the *Cannabis sativa* L. *Industrial Crops and Products.* 2022; 183:114980. [doi: 10.1016/j.indcrop.2022.114980](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.114980)
89. Pavlovic R, Panseri S, Giupponi L, et al. Phytochemical and Ecological

- Analysis of Two Varieties of Hemp (*Cannabis sativa* L.) Grown in a Mountain Environment of Italian Alps. *Front Plant Sci.* 2019; 10:1265.  
[doi:10.3389/fpls.2019.01265](https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01265).
90. Kornpointner C, Sainz Martinez A, Marinovic S, et al. Chemical composition and antioxidant potential of *Cannabis sativa* L. roots. *Industrial Crops and Products.* 2021; 165:113422. [doi: 10.1016/j.indcrop.2021.113422](https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113422)
91. Giupponi L, Leoni V, Pavlovic R, Giorgi A. Influence of Altitude on Phytochemical Composition of Hemp Inflorescence: A Metabolomic Approach. *Molecules.* 2020;25(6):1381.  
[doi:10.3390/molecules25061381](https://doi.org/10.3390/molecules25061381)
92. Pino S, Espinoza L, Jara-Gutiérrez C, Villena J, Olea AF, Díaz K. Study of Cannabis Oils Obtained from Three Varieties of *C. sativa* and by Two Different Extraction Methods: Phytochemical Characterization and Biological Activities. *Plants.* 2023;12(9):1772. [doi:10.3390/plants12091772](https://doi.org/10.3390/plants12091772)
93. Ojezele M, Ewhre L, Adeosun A, Ojezele O. Phytochemical content of *Cannabis sativa* methanol extract and in vitro antioxidant activities of its solvent fractions. *Journal of Phytomedicine and Therapeutics.* 2019;18(2): 328-337. <https://bit.ly/41zaDq3>
94. Mooko T, Bala A, Tripathy S, et al. *Cannabis Sativa* L. Flower and Bud Extracts Inhibited In vitro Cholinesterase and  $\beta$ -Secretase Enzymes Activities: Possible Mechanisms of Cannabis Use in Alzheimer Disease. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(3):297-309.  
[doi:10.2174/1871530321666210222124349](https://doi.org/10.2174/1871530321666210222124349)
95. Treat L, Chapman KE, Colborn KL, Knupp KG. Duration of use of oral cannabis extract in a cohort of pediatric epilepsy patients. *Epilepsia.* 2017;58(1):123-127.1-5. [doi:10.1111/epi.13617](https://doi.org/10.1111/epi.13617)
96. Kaplan JS, Stella N, Catterall WA, Westenbroek RE. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(42):11229-11234. [doi:10.1073/pnas.1711351114](https://doi.org/10.1073/pnas.1711351114)
97. Holdman R, Vigil D, Robinson K, Shah P, Contreras AE. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly Used Medications. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7(4):451-463.

[doi:10.1089/can.2020.0154](https://doi.org/10.1089/can.2020.0154)

98. Kurzepa J, Wezgraj W, Luchowska-Kocot D. Significant reduction of symptomatic headache by medical marijuana. Case report. *J Pre-Clin Clin Rs.* 2021;15(4): 162-164. [doi:10.26444/jpccr/142773](https://doi.org/10.26444/jpccr/142773)
99. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res.* 2021;3(1):5. [doi:10.1186/s42238-021-00061-5](https://doi.org/10.1186/s42238-021-00061-5)
100. De Faria SM, de Moraes Fabrício D, Tumas V, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *J Psychopharmacol.* 2020;34(2):189-196. [doi:10.1177/0269881119895536](https://doi.org/10.1177/0269881119895536)
101. Chagas MH, Crippa JA, Zuardi AW, Hallak JE, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, Maia L, Tufik S, Andersen ML. Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J Psychopharmacol.* 2013;27(3):312-6. [doi:10.1177/0269881112474524](https://doi.org/10.1177/0269881112474524)
102. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman TP, McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(11):1799-1806. [doi:10.1038/s41386-020-0667-2](https://doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2)
103. Patel RS, Kamil S, Shah MR, Bhimanadham NN, Imran S. Pros and Cons of Marijuana in Treatment of Parkinson's Disease. *Cureus.* 2019;11(6): e4813. [doi:10.7759/cureus.4813](https://doi.org/10.7759/cureus.4813)
104. Kindred JH, Li K, Ketelhut NB, et al. Cannabis use in people with Parkinson's disease and Multiple Sclerosis: A web-based investigation. *Complement Ther Med.* 2017; 33:99-104. [doi:10.7759/cureus.4813](https://doi.org/10.7759/cureus.4813)
105. Goldberg T, Redlich Y, Yogev D, Fay-Karmon T, Hassin-Baer S, Anis S.

- Long-term safety of medical Cannabis in Parkinson's disease: A retrospective case-control study. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2023; 105406. [doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105406](https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2023.105406)
106. Uddin MS, Mamun AA, Sumsuzzman DM, et al. Emerging Promise of Cannabinoids for the Management of Pain and Associated Neuropathological Alterations in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2020; 11:1097. [doi:10.3389/fphar.2020.01097](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01097)
107. Palmieri B, Vadalà M. Oral THC: CBD cannabis extract in main symptoms of Alzheimer disease: agitation and weight loss. *Clin Ter*. 2023;174(1):53-60. [doi:10.7417/CT.2023.2497](https://doi.org/10.7417/CT.2023.2497)

# ANEXOS

### ANEXO A: Operacionalización de variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensiones	Indicadores	Naturaleza	Medida
V1: Fitoquímica	La naturaleza química y la clasificación de los componentes vegetales arquetípicos se estudian dentro de la disciplina conocida como fitoquímica.	Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura científica que describe la fitoquímica y farmacología de cannabis medicinal especialmente en la salud mental, en las bases de datos: desde enero del 2012 hasta diciembre del 2022	Composición fitoquímica	Diferentes clases químicas	Cualitativa	Indirecta
V2: Farmacología	La farmacología es la ciencia que estudia la acción, efectos adversos, indicaciones y contraindicaciones de los fármacos en los organismos vivos		Aspectos farmacológicos	Estudios experimentales y clínicos de las principales enfermedades en la salud mental	Cualitativa	Indirecta

## ANEXO B: Instrumentos de recolección de datos

### Algoritmo de la estrategia de búsqueda en bases de datos

