

FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

Memoria de trabajo de fin de grado

**Perspectivas terapéuticas en el tratamiento del
Trastorno por Déficit de Atención e
Hiperactividad (TDAH) con fitocannabinoides.**



Autor: Carlos Ortiz Marcos

Tutor: José Antonio Picó Monllor

Modalidad: Revisión bibliográfica sistemática.

Fecha: 19/05/2022

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. HISTORIA DE LA PLANTA Y SUS VARIEDADES.....	4
1.2. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE LA PLANTA.....	6
1.3. MECANISMO DE ACCIÓN Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.....	7
1.4. TDAH: ETIOLOGÍA Y TRATAMIENTOS ACTUALES.....	8
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	11
3.2. FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS.....	11
3.3. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	11
4. RESULTADOS.....	12
4.1. SELECCIÓN FINAL DE ARTÍCULOS.....	13
5. DISCUSIÓN.....	15
6. CONCLUSIÓN.....	20
7. BIBLIOGRAFIA.....	21

RESUMEN.

- **OBJETIVO:** Revisar literatura científica sobre la posible relación existente entre los fitocannabinoides y el TDAH.
- **MÉTODO:** Este trabajo es una revisión bibliográfica exploratoria. Los artículos revisados se obtuvieron de la consulta de bases de datos bibliográficas de ciencias de la salud como Embase, MEDLINE (vía PubMed) o *The Cochrane Library*. Se utilizaron descriptores de ciencias de la salud (MeSH) para realizar la ecuación de búsqueda.
- **RESULTADOS:** Se recuperaron 94 referencias. Tras aplicar los criterios de exclusión, quedaron 3 artículos para su estudio y análisis.
- **CONCLUSIÓN:** Se observa una tendencia positiva en el manejo del TDAH con fitocannabinoides. Sin embargo, no se logra la significatividad estadística necesaria para sacar conclusiones firmes sobre esta posible relación y se sugiere continuar investigando sobre el tema pero con unos ensayos más rigurosos.

PALABRAS CLAVE: Cannabis, Cannabinoids, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

ABSTRACT.

- **OBJECTIVE:** Review scientific literature on the possible relationship between phytocannabinoids and ADHD.
- **METHOD:** This work is an exploratory literature review. The articles reviewed were obtained from the consultation of health sciences bibliographic databases such as Embase, MEDLINE (via PubMed) or The Cochrane Library. Health science (MeSH) descriptors were used to perform the search equation.
- **RESULTS:** Ninety-four references were retrieved. After applying the exclusion criteria, 3 articles remained for study and analysis.
- **CONCLUSION:** A positive trend in the management of ADHD with phytocannabinoids is observed. However, the statistical significance necessary to draw firm conclusions about this possible relationship is not achieved and it is suggested to continue research on the subject but with more rigorous trials.

KEY WORDS: Cannabis, Cannabinoids, Attention Deficit Disorder with Hyperactivity.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. Historia de la planta y sus variedades.

El cannabis proviene de Asia central y desde el conocimiento de la existencia de esta planta, que data de hace más de 5.000 años, se le han atribuido diferentes usos o propiedades (textil, usada para la relajación, usada en rituales...). Esta planta es originaria de Mongolia y la zona sur de Siberia y se trata de una planta dioica, es decir, que existen tanto pies masculinos (polen) como pies femeninos (óvulos) ¹. En la antigüedad trataron de diferenciar la planta en diferentes variedades o subespecies según morfología o según las diferencias de propiedades que había entre unas y otras. Sin embargo, actualmente existe mucha controversia con respecto a la clasificación fenotípica de las plantas debido al cultivo masivo alrededor de todo el mundo durante los últimos 40 años. Para ser más precisos, en esta revisión se hablará de una única especie, la cual es *Cannabis sativa* Linnaeus (*Cannabis sativa* L.). Esta especie presenta dos variedades principalmente, aunque existe una tercera que se mencionará más adelante: *Cannabis sativa* var. *sativa* y *Cannabis sativa* var. *indica* ².

La variedad *sativa* de esta especie, es el cáñamo. De esta variedad se utiliza el tallo para la producción de diferentes tipos de tejidos o para la fabricación de combustibles ecológicos. Los niveles de tetrahidrocannabinol (THC) que encontramos en esta variedad de la planta son bajos, sin embargo puede alcanzar concentraciones de cannabidiol (CBD) más elevadas. Con respecto a la morfología de esta variedad resulta tener las hojas de color verdosas y una estructura espigada.

La variedad *indica* presenta numerosas diferencias con la variedad *sativa*. A la primera se la llama comúnmente marihuana. Mientras que la variedad *sativa* es el cáñamo. Además, también se diferencian morfológicamente ya que, por lo general, las hojas de la variedad *indica* son más oscuras y anchas que las de la variedad *sativa*. También la planta de la variedad *indica* es más ancha y espigada que las de la variedad *sativa*. A nivel químico, la variedad *indica* alcanza mayores

concentraciones de THC (>1%) y puede alcanzar concentraciones de CBD elevadas y debido a un mayor contenido en terpenos, son más aromáticas. De esta variedad se puede aprovechar todo: tallo, hojas, flores (donde encontraremos las mayores concentraciones de fitocannabinoides) y semillas (tabla 1).

Tabla 1. Principales características de las dos variedades de Cannabis

CARACTERÍSTICAS	Marihuana	Cáñamo
Genética	<i>Cannabis sativa L.</i>	<i>Cannabis sativa L.</i>
Variedad	Indica	Sativa
Órganos útiles	Hojas, flores, tallo y semillas	Tallo
Nivel de THC	Superiores al 1%	Inferiores al 1%
Nivel de CBD	Pueden ser altos	Pueden ser altos
Morfología de la hoja	Ancha, color de la hoja más oscuro.	Hoja más fina y más verdosa.
Contenido de terpenos	Alto	Bajo

Recientemente se han hecho estudios que proponen establecer un sistema de clasificación que va más allá de las 2 variedades de *Cannabis sativa L.* que se mencionan normalmente (*Cannabis sativa var. sativa*, *Cannabis sativa var. Indica*) con una tercera especie nombrada como *Cannabis ruderalis*. Otro tipo de clasificación menos botánica, es aquella que distingue las diferentes variedades en distintos quimiotipos (manera de clasificar la composición química de la planta y que designa al metabolito secundario activo que se encuentra en mayor cantidad dentro de su composición).

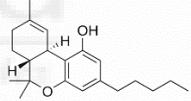
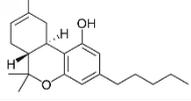
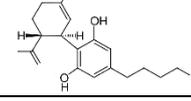
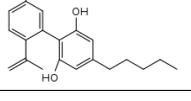
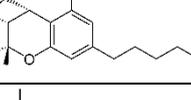
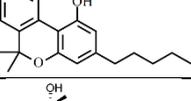
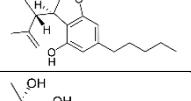
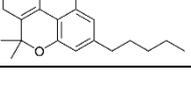
Como se ha mencionado antes, debido al cultivo masivo de la planta se han producido numerosas variaciones en el genoma de la planta. Estas variaciones son polimorfismos de nucleótido único (SNP) que se dan en las sintasas de determinados componentes químicos de la planta (THC-acid-synthase y CBD-acid-synthase). Esto ha dado lugar a la diferenciación de 5 quimiotipos distintos: uno de ellos con alta concentración en CBD (cannabidiol); otro que tiene concentraciones de THC (tetrahidrocannabinol) y CBD equilibradas; y otros 3 quimiotipos con una mayor concentración de THC².

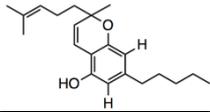
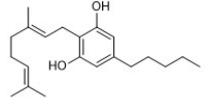
1.2. Composición química de la planta.

La planta del cannabis contiene más de 320 compuestos fitoquímicos. Se han encontrado alrededor de 125 fitocannabinoides distintos y 198 no cannabinoides (terpenos, flavonoides, fenoles y alcaloides). Los fitocannabinoides (FC) se producen en los pelos glandulares de la planta (tricomas). Los metabolitos secundarios más conocidos popularmente son el THC (componente psicoactivo de la planta) y el CBD (componente no psicoactivo de la planta), ambos derivados de un precursor denominado ácido cannabigerólico (CBGA) ³.

A parte de estos dos fitocannabinoides (THC y CBD), se han aislado también el cannabigerol (CBG), cannabinodiol (CBND), cannabiciolol (CBL), cannabinol (CBN), cannabielsoina (CBE), cannabitriol (CBT) y cannabicromeno (CBC) a partir de extractos del cannabis. A continuación se muestra la tabla 2 con los principales metabolitos secundarios activos y su estructura química ³.

Tabla 2. Principales metabolitos secundarios activos y su estructura química.

Fitocannabinoide	Abreviatura	Molécula
Delta-9-tetrahidrocannabinol	Delta-9-THC ó THC	
Delta-8-tetrahidrocannabinol	Delta-8-THC	
Cannabidiol	CBD	
Cannabinodiol	CBND	
Cannabiciolol	CBL	
Cannabinol	CBN	
Cannabielsoina	CBE	
Cannabitriol	CBT	

Cannabicromeno	CBC	
Cannabigerol	CBG	

1.3. Mecanismo de acción y sistema endocannabinoide.

Los fitocannabinoides actúan en el sistema endocannabinoide (SE) humano. Este, es un sistema de señalización que se distribuye por casi todo el cuerpo (cerebro y diferentes órganos y tejidos de nuestro cuerpo) y regula la fisiología celular. Está constituido por los receptores cannabinoides y enzimas de síntesis (N-araquidonil-fosfatidiletanolamina o NAPE y la diacilglicerol lipasa o DAGL) y degradación (amida hidrolasa de ácidos grasos o FAAH y monoacilglicerol lipasa o MAGL), además de otros componentes reguladores.

Estos endocannabinoides, propios del sistema humano, van a unirse a dichos receptores, aunque también se ha demostrado que se unen también a otro tipo de receptores (receptor de potencial transitorio, los receptores activados por proliferadores de peroxisomas o la subunidad $\beta 2$ del receptor GABA-A).

Los receptores cannabinoides son unos receptores acoplados a proteína G, mayoritariamente de tipo inhibitor G_i/o , y se diferencian dos tipos: CB1 y CB2.

El receptor CB1, se localiza en órganos periféricos y en el SNC, siendo el receptor acoplado a proteína G que más se encuentra en el cerebro. La mayor densidad de CB1 se encuentra en los ganglios basales. Este receptor se encuentra, principalmente, en las terminales axónicas presinápticas de las neuronas y ejerce una función de neuromodulación, ya que su activación influye en la liberación de neurotransmisores. Los efectos farmacológicos que producen los fitocannabinoides están bastante relacionados con la distribución de los receptores CB1.

El receptor CB2 se ha conseguido localizar en zonas relacionadas con el sistema inmune como en el bazo, amígdalas y algunas células del sistema inmune (linfocitos B y T) aunque también se expresa en células coronarias, endotelio, hueso, hígado y páncreas. Con respecto a su localización en el SNC cabe

destacar que sus niveles de expresión son mucho más bajos que los de CB1, donde principalmente se distribuye en células de la glía.

El mecanismo de acción por el que se activan los receptores CB1 en el SNC, resulta de interés. El receptor cannabinoide tipo 1 se encuentra a nivel presináptico. Una vez llega el impulso nervioso se produce la despolarización de la terminal presináptica con la consiguiente liberación de la vesícula que contiene los neurotransmisores GABA, glutamato, noradrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina. Estos neurotransmisores pasarán al espacio sináptico y se unirán al receptor en cuestión, localizado a nivel postsináptico. Como respuesta a un estímulo la neurona postsináptica sintetiza (mediante las enzimas NAPE y la DAGL) y libera los endocannabinoides como la Anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Salen al espacio sináptico por difusión y se unen al receptor CB1 que hay a nivel presináptico. Esto va a llevar a cabo la inhibición de la liberación presináptica del neurotransmisor en cuestión. Lo que impacta sobre la modulación de neurotransmisores citados ^{4, 5, 6}.

1.4. TDAH: Etiología y tratamientos actuales.

El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) es uno de los trastornos conductuales más prevalentes de la infancia y adolescencia. Se da en la mayoría de las culturas con una prevalencia de un 5'3% en niños y un 2'5% en los adultos de los 19-45 años. Afecta al comportamiento social, emocional y académico y se considera un problema de salud pública ya que el 75% de los casos detectados en la infancia persisten en la edad adulta.

Existe la hipótesis de que estos síntomas están relacionados con un mal funcionamiento de los circuitos cortico-estriato-tálamo-corticales (CSCT). Algunos estudios actuales sugieren que una desregulación en los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y, en menor medida, el serotoninérgico, puede ser la causa de la alteración en la adaptación normal de las neuronas en el córtex prefrontal. Este córtex prefrontal, precisamente es el responsable de modular el control atencional y acciones cognitivas, emocionales y de conducta humana.

Con respecto a los factores de riesgo de la enfermedad podemos destacar distintas causas o componentes. Esta enfermedad se ha relacionado con la

exposición a diferentes sustancias químicas (pesticidas, metales pesados...), siendo los niños más susceptibles a los riesgos de exposición que los adultos debido a su menor tamaño corporal, su desarrollo y su mayor frecuencia respiratoria. También se ha relacionado la enfermedad con factores no químicos como por ejemplo la contaminación acústica, el estrés fisiológico y la dinámica familiar, incluidas las diferentes complicaciones psicosociales como las diferencias en la calidad ambiental y los factores sociales negativos.

Esta enfermedad también tiene un componente genético bastante importante, ya que posee una heredabilidad que está entre el 60 y 90% y posee ciertos genes que aumentan la probabilidad de padecerla (genes dopaminérgicos, DRB4 y DBH; genes serotoninérgicos, SLC6A4 y COMT; noradrenérgicos, SLC6A2 y ADRA2A; algunos relacionados con la plasticidad neuronal, SNAP-25 y GDNF; y otros nicotínicos, CHRNA4) ^{7, 8, 9}.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V) divide a los niños con este trastorno en distintos subtipos dependiendo de los síntomas centrales de inatención/ hiperactividad que presenten.

Uno de estos subtipos, el TDAH-I, presenta síntomas de alta inatención y baja hiperactividad; otro presenta baja inatención y alta hiperactividad (TDAH-H); y por último el TDAH-C, el cual presenta síntomas de alta inatención y alta hiperactividad ¹⁰.

Actualmente, para el tratamiento de la enfermedad hay diferentes líneas farmacológicas. Una es el uso de fármacos estimulantes (metilfenidato y anfetaminas) o con fármacos no estimulantes (atomoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, clonidina y guanfacina).

El tratamiento de primera línea del TDAH son los fármacos estimulantes. Su eficacia ha sido demostrada, sin embargo su efecto es limitado en el tiempo ya que la duración de acción de estos fármacos, dependiendo de factores como la variabilidad individual y el principio activo utilizado, es de 12-13 horas por dosis (formulaciones de liberación prolongada). Los efectos adversos que pueden llegar a aparecer en los pacientes tratados con metilfenidato o anfetaminas son, por ejemplo, la disminución del apetito, dolor de estómago, trastornos del sueño

(insomnio), xerostomía (sequedad en la cavidad bucal), náuseas, dolor de cabeza o irritabilidad e incluso dependencia. Estos efectos pueden llegar a ser bastante nocivos dependiendo de la edad que tenga el paciente a tratar. En los niños pequeños o adolescentes, pueden llegar a suponer un problema irreversible e incapacitante en el desarrollo tanto mental como físico. Además los tratamientos también presentan limitaciones, puesto que están contraindicados en pacientes con problemas cardiovasculares o en niños con problemas de insomnio, por ejemplo ¹¹.

2. JUSTIFICACIÓN.

Los neurotransmisores modulados por el mecanismo de acción de los endocannabinoides son el GABA, glutamato, noradrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina. Los pacientes con TDAH sufren una desregulación en los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico de ciertos circuitos del cerebro presentes en el córtex prefrontal (encargado de modular el control de las atencional y acciones cognitivas, emocionales y de conducta humana).

Debido a la gran variedad de hipótesis emergentes sobre las diferentes propiedades terapéuticas de los fitocannabinoides en ciertos desórdenes mentales, como por ejemplo en trastornos de ansiedad u otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple y su unión a los receptores CB1 con la consiguiente modulación de la liberación de los neurotransmisores, se pretende en este trabajo comprobar si existe una correlación positiva en el uso de fitocannabinoides y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

2. OBJETIVO.

El principal objetivo de este trabajo consistió en revisar la literatura científica mediante una revisión exploratoria y evaluar la posible relación positiva entre uso de fitocannabinoides y el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. Diseño del estudio.

Este trabajo es una revisión bibliográfica exploratoria en la que se analizará la bibliografía de interés y se realizará un análisis de artículos para tratar de establecer una posible relación entre los fitocannabinoides con esta enfermedad y su tratamiento.

Al ser una revisión bibliográfica se muestran a continuación los componentes de la investigación del estudio: Población, intervención y resultados.

- POBLACIÓN: Personas con TDAH.
- INTERVENCIÓN: Fitocannabinoides.
- RESULTADO: Verificar o no la eficacia o propiedades del consumo de fitocannabinoides en nuestra población a estudio.

3.2. Fuente de obtención de datos.

La información recogida se obtuvo de la consulta de bases de datos bibliográficas relacionadas con las ciencias de la salud. La mayor cantidad de artículos que se han buscado en esta revisión se han obtenido de la base de datos MEDLINE (vía PubMed) y también se han consultado otras como Cochrane Library y Embase. La fecha de la última búsqueda realizada fue el día 06/05/2022.

3.3. Tratamiento de la información.

A través de los componentes establecidos anteriormente se procedió con la búsqueda de los descriptores en el DeCS (Descriptores de Ciencias de la Salud) con el fin de obtener el MeSH (Encabezados de temas médicos).

La búsqueda se ha realizado mediante el uso de descriptores como por ejemplo “Cannabis” (“Cannabis”), “Cannabinoides” (“Cannabinoids”), “Trastorno por déficit de atención e hiperactividad” (“Attention deficit disorder with hyperactivity”).

La ecuación utilizada en MEDLINE fue la siguiente:

“Cannabis”[MeSh Terms] OR “Cannabinoids”[MeSH Terms] AND “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”[MeSH Terms]

Se adapta la ecuación dependiendo de la base de datos utilizada.

También se aplica un filtro, en las bases de datos que lo permiten (Embase y MEDLINE), que solo muestra los artículos de 2012-2022 (10 años) para conseguir tener los últimos estudios acerca del tema en cuestión.

4. RESULTADOS.

Con los criterios de búsqueda descritos anteriormente se recogieron un total de 94 artículos.

- MEDLINE: 28 (29'34%)
- EMBASE: 65 (69'56%)
- The Cochrane Library: 1 (1'1%)

De estos 94 artículos, hay 7 de interés, de los cuales hay 1 que se encuentra en las 3 bases de datos que se han utilizado. Los otros dos artículos aparecen repetidos en MEDLINE y Embase.

A parte de estos 7 artículos, hay otros 3 que han sido identificados en otras fuentes, lo que hace un total de 10 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron un total de 3 artículos para analizar.

A continuación se muestra un flujograma donde se explican de manera resumida los criterios de inclusión y exclusión aplicados en la selección y cuál es el número de artículos examinados para su discusión.

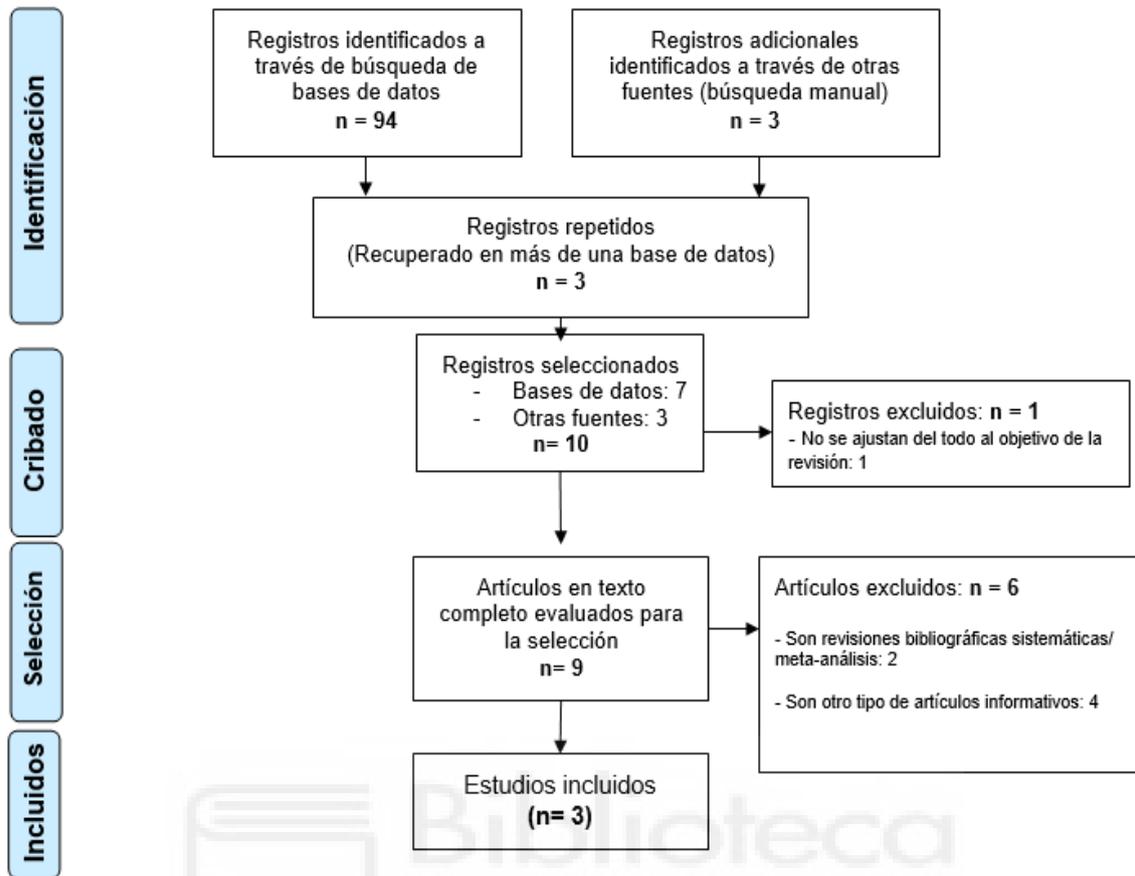


Figura 1. Flujograma de selección de artículos.

4.1. Selección final de artículos.

Se escogieron para su estudio los artículos que cumplieran los siguientes criterios: Eran acordes al objetivo de la búsqueda y los escritos en inglés, español o portugués. Se excluyeron los artículos que no trataban sobre la pregunta de investigación de este trabajo, revisiones o artículos que tenían un componente subjetivo muy importante.

Para evaluar la calidad de los artículos llevados a estudio se utilizaron dos guías según el tipo de estudio: las normas para la publicación de estudios observacionales STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) ¹² y la guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ¹³ para los ensayos clínicos. La guía STROBE, contiene un total de 22 items que conviene que se cumplan para una mayor validez de un estudio observacional. Para cada ítem presente en el estudio se le asignó un punto.

Algunos de estos ítems se componían de varios subítems diferentes. En estos casos se realizó una aproximación promedio para el ítem principal.

La guía CONSORT se utilizó, como se ha mencionado anteriormente, para la evaluación del ensayo clínico llevado a estudio. Esta guía contiene un total de 25 ítems a valorar que conviene cumplir para una mayor validez del artículo en cuestión. Las puntuaciones para cada ítem se realizaron de la misma forma que las de la guía STROBE.

Seguidamente, se muestra en la tabla 3 con los datos más importantes sobre cada uno de los estudios estudiados. Estos datos son: autor, año, tipo de estudio, país donde se realizó el estudio, número de participantes, período de evaluación, objetivos, intervención y resultados.

Tabla 3. Resumen de los datos principales de los artículos.

Autor, año	Tipo de estudio	País	Participantes	Período	Objetivos	Intervención	Resultados
Cooper, 2017	Experimental controlado, doble ciego y aleatorizado.	Reino Unido	N: 30 - G.I: 15 (H: 9/ M: 6) - G.C: 15 (H:10/ M:5) - Edad media G.I: 37 años. - Edad media G.C: 39 años.	6 semanas	Evaluar la eficacia del Sativex Oromucosal Spray (1:1 de Δ 9-THC y CBD).	El tratamiento y número de pulverizaciones incrementaba diariamente (dosis máxima: 14 pulverizaciones).	<u>Resultados positivos:</u> Sobre el rendimiento cognitivo y nivel de actividad se obtuvieron mejores resultados en el grupo activo que en el grupo placebo, pero no concluyentes. Síntomas de hiperactividad/ impulsividad se vieron reducidos en el grupo activo. También mejoró la inatención y la labilidad emocional.
Strueber, 2022	Reporte de casos	Estados Unidos	N= 1738 - Rango de edad: 18-55 años. - Edad media: 21 años	30 min	Evaluar efectos del cannabis en diferentes aspectos de personas con TDAH.	Encuestas validadas a diferentes grupos de estudiantes	Los participantes percibieron mejoras en el manejo de su TDAH, tanto a la hora de tratar síntomas como a la hora de disminuir efectos secundarios de la medicación psicoestimulante.
Mansell, 2022	Reporte de casos	Canadá	3	39-59 min	Evaluar síntomas, calidad de vida y labilidad emocional de personas tratadas con cannabis.	Encuestas validadas a consumidores de Cannabis que lo usan para manejar su TDAH.	Los 3 participantes perciben mejoras tanto en el manejo de los síntomas como en su calidad de vida.

De la misma forma, se muestran también las tablas para la evaluación de calidad de los artículos (CONSORT y STROBE).

CONSORT

Tabla 4. Evaluación guía CONSORT.

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	Total (%)
Ruth E. Cooper, 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0.5	0	1	1	0.5	1	0	1	1	89

STROBE

Tabla 5. Evaluación guía STROBE.

Autor, año	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Total (%)	
Amanda Strueber, 2022	0.5	1	1	0.5	0.5	0.5	1	1	0.5	0	0	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	1	1	1	1	1	1	64
Holly Mansell, 2022	0.5	1	1	1	0.5	0.5	0.5	1	0	0	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0	1	1	1	1	1	1	59

5. DISCUSIÓN.

Aunque el Cannabis es una de las sustancias más estudiadas actualmente para el tratamiento de muchas enfermedades y/o síntomas de enfermedades, la muestra de artículos recogida sobre esta relación es bastante escasa. Puede ser debido a motivos ético-legales debido a que el grupo de población donde más prevalencia tiene esta enfermedad es en los niños y quizá sea complicado llevar a cabo y justificar ensayos controlados en este grupo de población y con este tipo de tratamiento.

La fecha de publicación del más antiguo data de 2017 y la del más reciente data de abril de 2022, por lo que los resultados obtenidos son bastante actuales y determina el interés sobre el tema.

El estudio clínico realizado por Cooper et al. (2017) ¹⁴ pretendía evaluar los efectos de una combinación de THC/CBD 1:1 (Sativex Oromucosal Spray) sobre el rendimiento cognitivo y el nivel de actividad en personas adultas (18-55 años de edad). Se evaluó a los pacientes a través del QbTest (usado para medir el rendimiento cognitivo relacionado con la atención sostenida y la inhibición de la respuesta, así como la actividad motora). Los resultados principales de este estudio no fueron suficientemente concluyentes, sin embargo, los participantes

tratados con Sativex obtuvieron mejores calificaciones en los resultados del QbTest y ningún empeoramiento del rendimiento en el grupo de intervención.

De forma secundaria, también se evaluaron los síntomas del TDAH (hiperactividad/ impulsividad) y la labilidad emocional. Se utilizaron diferentes escalas validadas para la evaluación de los resultados secundarios. Sativex® se asoció con una mejora significativa en los síntomas de hiperactividad/ impulsividad y también se observó una mejora para la inatención y la inestabilidad emocional.

El número de participantes de este estudio fueron 30. Probablemente, la muestra es escasa para obtener evidencias sobre la asociación positiva entre fitocannabinoides y TDAH y lo considero una limitación del estudio. Por otra parte, se utiliza una mezcla concreta de THC/CBD y se obtienen resultados positivos a cerca de la sintomatología de la enfermedad y otros aspectos como la labilidad emocional, por lo que cabe esperar que sea uno de estos dos fitocannabinoides los responsables de esos efectos. La ausencia de efectos negativos sobre el rendimiento cognitivo y la tendencia positiva que tiene Sativex sobre los síntomas de este trastorno corroboran el estudio realizado por Mitchell et al. ¹⁵ en el que se recogieron testimonios de foros de internet de personas que usaban el cannabis para tratar el TDAH y donde se encontraron numerosos comentarios de gente que apoya el uso terapéutico del cannabis que los que decían que el cannabis era perjudicial, terapéutico y perjudicial o que no tiene ningún efecto.

El trabajo de Strueber et al. (2022) ¹⁶ tenía como objetivo evaluar los síntomas del TDAH, la disfunción ejecutiva y los efectos secundarios de la medicación para el TDAH y su posible mejoría con fitocannabinoides.

Se observa que un alto porcentaje, 66%, de los participantes (n= 238) prefieren preparados que sean una mezcla de THC/CBD con alto contenido en THC y alrededor del 25% de los participantes prefieren concentraciones más altas de CBD que de THC. También hay un 8'4% de los participantes que prefieren concentrados de únicamente THC frente a un 4'62% de los participantes que prefieren concentrados de únicamente CBD. Estos resultados podrían indicar

que, dada la tendencia positiva recogida (usando Sativex) en el estudio de Cooper et al. y la preferencia sobre la mezcla THC/CBD que tienen los pacientes con TDAH que utilizan el cannabis para manejar sus síntomas, la asociación de estos dos fitocannabinoides podría ser clave en el manejo y control de la enfermedad.

Según los estudios realizados por Englund et al. (2013)¹⁷ y Morgan et al. (2010, 2012)^{18, 19} el responsable del deterioro cognitivo inducido por cannabis es el delta-9-THC, sin embargo, el CBD puede resultar un factor protector contra este deterioro y es posible que los sujetos del estudio de Strueber et al., prefieran consumir la combinación THC/CBD porque en concentrados de únicamente THC sufren mayores efectos incapacitantes a nivel cognitivo. Esto es un tema controvertido y algo contradictorio ya que, en individuos sanos, según Crean et al.²⁰, el cannabis se vincula con un empeoramiento del deterioro del rendimiento cognitivo y los resultados de esta revisión invitan a la investigación del papel que puede tener el sistema endocannabinoide en el TDAH.

Refiriéndonos de nuevo al análisis realizado por Strueber et al. sobre el uso agudo de cannabis y el efecto sobre los síntomas, los participantes del estudio (n= 169) percibieron una mejora general en la sintomatología de la enfermedad. Desglosando esta mejora sintomatológica en los diferentes síntomas propios de la enfermedad, se observa que un número mayor de participantes sintieron una mejora o ausencia de efectos en los síntomas de hiperactividad, impulsividad, inquietud y frustración mental. También hubo un número mayor de participantes que sintieron una mejoría o no sintieron efectos en la inatención, aunque nada significativo ya que las personas que sintieron un empeoramiento de la inatención fueron casi las mismas (mejora o no tiene efecto: 86; empeora: 73; no responde: 10). La memoria fue el síntoma que más empeoró en este subgrupo (mejora o no tiene efecto: 47; empeora: 113; no responde: 9).

Por el contrario, aunque los resultados no son estadísticamente significativos, al referirnos al tratamiento de los síntomas del TDAH en personas con un consumo crónico de cannabis, el número de participantes que observan empeoramiento o no observan ningún efecto sobre sus síntomas es mayor que el número de

participantes que experimentan una mejora en todos los síntomas evaluados por separado. En este caso, la memoria y la inatención son los síntomas que menos mejoran en los participantes. Sin embargo, en el cómputo general, es mayor el número de personas que perciben una mejoría de los síntomas o no perciben ningún efecto que el número de personas que perciben un empeoramiento general de los síntomas, aunque esta mejoría es mucho menos notoria que la que experimentan los consumidores agudos de cannabis. Por lo tanto, los resultados sobre la sintomatología general de la enfermedad son bastante peores en los participantes que consumen cannabis de forma crónica que en los que lo consumen de forma aguda.

La medicación para el TDAH, como cualquier otra medicación, puede llegar a generar efectos secundarios no deseados y otro de los objetivos del estudio de Strueber et al. era el efecto que podía tener el cannabis sobre los efectos adversos de la medicación. Se perciben mejoras significativas en 7 de los 9 efectos adversos evaluados. Los efectos adversos de los cuales se percibió una mejora fueron el dolor de cabeza, muy frecuente (mejora: 27; empeora: 7); dolor de estómago, frecuente (mejora: 15; empeora: 3); falta de apetito, frecuente (mejora: 59; empeora: 1); problemas de sueño, muy frecuente (mejora: 48; empeora: 0), rebeldía, frecuente (mejora: 23; empeora: 6); mal de humor o irritabilidad, frecuente (mejora: 38; empeora: 8); y ansiedad, frecuente (mejora: 34; empeora: 11).

El último de los objetivos del trabajo realizado por Strueber et al. era evaluar la acción del cannabis como moderador de la disfunción ejecutiva. Los resultados de este objetivo indicaron que a medida que la frecuencia del consumo de cannabis aumentaba la fuerza de la asociación gravedad de los síntomas-disfunción ejecutiva disminuía. Esto que se acaba de mencionar concuerda también con el estudio realizado por Cooper et al., ya que se observaron mejoras en el funcionamiento ejecutivo en adultos con TDAH tras 6 semanas de tratamiento con Sativex.

En lo referente al estudio realizado por Mansell et al.²¹ cabe decir que es un testimonio de 3 pacientes con TDAH en los cuales el cannabis ha influido de

forma positiva en su vida y en la forma en la que llevan su enfermedad. Esto precisamente es una limitación bastante importante ya que a todos los sujetos del estudio les influye de forma positiva y desentona con los estudios realizados por Cooper et al. y Strueber et al., en los cuales también se detectaron malos resultados de esta relación.

Los resultados obtenidos de las encuestas y tests realizados en este estudio acompañaron a los propios testimonios de las 3 personas. Estos reflejaron una mejora considerable en las escalas de calificación validadas (depresión, ansiedad, labilidad emocional y falta de atención) en comparación con los datos tomados cuando no consumían cannabis (según una estimación). Ante todo, la muestra de participantes es muy escasa y siempre existe un componente subjetivo cuando se evalúan datos que provienen de tests o encuestas, aunque estas estén validadas por organismos oficiales.

Otra de las características de este reporte de casos es que los 3 participantes utilizaban el cannabis como complemento de medicamentos que tenían recetados para diversas patologías aunque todos tenían un fármaco recetado para el TDAH. Esto puede explicar y justificar los resultados obtenidos en el reporte de casos de Strueber et al. del uso del cannabis sobre los efectos secundarios de la medicación para TDAH (psicoestimulantes).

Hay que destacar que en los resultados de los tres trabajos seleccionados se observan muchas cosas en común entre ellos. Sin embargo, la tendencia positiva no es significativa y 2 de los 3 artículos estudiados se tratan de estudios observacionales en los que los participantes consumen cannabis libremente a su manera, sin ningún tipo de posología estipulada, puesto que no se conocen las concentraciones exactas, y usando la vía de administración que le conviene a cada uno, ya sea fumada o en comestibles.

Se sugiere y se apoya la investigación de la posible relación que puede haber entre el uso de fitocannabinoides y los efectos secundarios producidos por los psicoestimulantes con ensayos clínicos controlados doble ciego y aleatorizados. Se recomienda al mismo tiempo aumentar de forma considerable la muestra de

participantes y aumentar el tiempo de duración del estudio para poder caracterizar mejor los efectos que pueden aparecer a largo plazo.

Recordar también, que en los dos estudios observacionales que se han visto en esta revisión los participantes consumían fitocannabinoides y no un preparado farmacéutico con cannabinoides y como indicamos en la introducción, en la forma vegetal de la planta existen más fitocannabinoides además del THC y el CBD. Esto deja una puerta abierta a la posibilidad de que algunos efectos beneficiosos o perjudiciales que tengan sobre la enfermedad sean debidos a uno de estos otros muchos fitocannabinoides presentes en la planta, por lo que se apoya la investigación sobre el efecto que pueden tener fitocannabinoides presentes en la tabla de la introducción.

6. CONCLUSIÓN.

Los resultados obtenidos en esta revisión muestran una tendencia positiva del tratamiento del TDAH con fitocannabinoides o sus derivados, tanto a nivel sintomatológico como para paliar los efectos secundarios de la medicación psicoestimulante utilizada para el TDAH. Sin embargo, la escasez de artículos, su diseño y pobre metodología no parecen demostrar una significación estadística en la relación positiva entre fitocannabinoides y TDAH.

Aunque se trata de un solo estudio, probablemente el uso de fitocannabinoides mejoraría los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos para TDAH.

Es un hecho, que en Estados Unidos hay un número pequeño de psiquiatras que están prescribiendo cannabis medicinal sin conocer la relación droga/extracto ni su concentración ¹⁴. También, hay una corriente creciente en internet de testimonios que apoyan la automedicación con cannabis para el TDAH pero, solamente estudios clínicos bien diseñados (controlados, doble ciego, longitudinales, etc.) deberían ser el fundamento para el uso de los fitocannabinoides en el TDAH.

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Leal Galicia P, Betancourt Ocampo D, González González A, Romo Parra H. Breve historia sobre la marihuana en Occidente. Rev Neurol. 2018; 67(04):133. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2017522>
2. Jin D, Henry P, Shan J, Chen J. Classification of cannabis strains in the Canadian market with discriminant analysis of principal components using genome-wide single nucleotide polymorphisms. PLoS One. Jun 28, 2021; 16(6): e0253387. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8238227/>
3. Al Ubeed HMS, Bhuyan DJ, Alsherbiny MA, Basu A, Vuong QV. A Comprehensive Review on the Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Medicinal Cannabis. Molecules. Jan 18 2022; 27(3):604. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8840415/>
4. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. MEDISAN [Internet]. Mar 2017; 21(3): 334-345. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014&lng=es.
5. Agirregoitia E, Arias-Horcajadas F, Berrendero F, Bouso JC, Callado LF, Díaz-Alonso J. Efectos Terapéuticos de los Cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Disponible en: <https://www.seic.es/>
6. Arévalo-Martín A, Baño MD, Berrendero F, Cabranes A, Carrascosa AJ, de Lago E. Guía Básica sobre los Cannabinoides. Sociedad Española de Investigación sobre los cannabinoides. Disponible en: <https://www.seic.es/>

7. Nilsen FM, Tolve NS. A systematic review and meta-analysis examining the interrelationships between chemical and non-chemical stressors and inherent characteristics in children with ADHD. *Environ Res.* Jan 2020; 180:108884. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935119306814?via%3Dihub>

8. Dmitrzak-Węglarz M, Duda J, Stopień A. Progress and stumbling blocks in the discovery of biological and genetic basis of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr. Pol.* 2021; 55(4): 769–786. Disponible en: http://psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_4_2021/ENGver769DmitrzakWęglarz_PsychiatrPol2021v55i4.pdf

9. Pozzi M, Bertella S, Gatti E, Peeters GGAM, Carnovale C, Zambrano S, et al. Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Expert Opinion on Emerging Drugs.* Oct 2020; 25(4):395-407. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728214.2020.1820481>

10. Lee D, Quattrochi Knight E, Song H, Lee S, Pae C, Yoo S, Park HJ. Differential structure-function network coupling in the inattentive and combined types of attention deficit hyperactivity disorder. *PLoS One.* Dec 1 2021; 16(12):e0260295. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8635373/>

11. Moreno Fontiveros M^a Á, Martínez Vera M^a J, Tejada González A, González Igeño V, García Resa O. Actualización en el tratamiento del trastorno del déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) en Atención Primaria. *Revista Clínica de Medicina de Familia.* Octubre 2015; 8(3):231-9. Disponible en:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2015000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es

12. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/>

13. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010. Disponible en: <http://www.consort-statement.org/>

14. Cooper RE, Williams E, Seegobin S, Tye C, Kuntsi J, Asherson P. Cannabinoids in attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomised-controlled trial. European Neuropsychopharmacology. Aug 2017; 27(8):795-808. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X17302377>

15. Mitchell JT, Sweitzer MM, Tunno AM, Kollins SH, McClernon FJ. «I Use Weed for My ADHD»: A Qualitative Analysis of Online Forum Discussions on Cannabis Use and ADHD. PLoS One. 2016; 11(5):e0156614. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0156614>

16. Stueber A, Cuttler C. Self-Reported Effects of Cannabis on ADHD Symptoms, ADHD Medication Side Effects, and ADHD-Related Executive Dysfunction. J Atten Disord. Apr 2022; 26(6):942-955.

17. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-

dependent memory impairment. *J Psychopharmacol.* Jan 2013; 27(1):19-27.
Disponibile en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881112460109>

18. Morgan CJA, Schafer G, Freeman TP, Curran HV. Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: naturalistic study. *Br J Psychiatry.* Oct 2010; 197(4):285-90. Disponibile en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000253129/type/journal_article

19. Morgan CJA, Gardener C, Schafer G, Swan S, Demarchi C, Freeman TP, et al. Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med.* Feb 2012; 42(2):391-400. Disponibile en: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291711001322/type/journal_article

20. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med.* Mar 2011; 5(1):1-8. Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3037578/>

21. Mansell H, Quinn D, Kelly L, E, Alcorn J: Cannabis for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Report of 3 Cases. *Med Cannabis Cannabinoids* 2022; 5:1-6. Disponibile en: <https://www.karger.com/Article/FullText/521370>

22. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental

disorders: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. Dec 2019; 6(12):995-1010. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6949116/>

23. Burggren AC, Shirazi A, Ginder N, London ED. Cannabis effects on brain structure, function, and cognition: considerations for medical uses of cannabis and its derivatives. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2019; 45(6):563-79.

24. McKee KA, Hmidan A, Crocker CE, Lam RW, Meyer JH, Crockford D, et al. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Psychiatric Research*. Aug 2021; 140:267-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022395621003149>

