

Revisión narrativa de los efectos del cannabis sobre el trastorno de estrés postraumático

Paola Cubillos M.D, N.D

Investigación - Dirección Científica

Clínica Las Américas

Medellín, Colombia

Cannaworldcongress 2018

Revisión narrativa de los efectos del cannabis sobre el trastorno de estrés postraumático

Paola Cubillos

*Clínica Las Américas, con el apoyo de CAMH
(Centre for Addiction and Mental Health) Toronto - Canada y BWELLMED COLOMBIA SAS
Medellin, Colombia*

Resumen: Colombia es un país en transición al post-conflicto, después de 6 décadas de conflicto armado. Según la Encuesta de Salud Mental 2015, cuatro de cada diez adultos colombianos han estado expuestos a una experiencia potencialmente traumática y tres a cuatro de cien personas expuestas a eventos traumáticos están en riesgo de presentar trastorno de estrés postraumático (TEPT). Esta revisión narrativa incluyó una selección representativa de estudios preclínicos, modelos animales, y evidencia de estudios clínicos y epidemiológicos que han investigado la relación del sistema endocannabinoide, la presencia de síntomas de TEPT y los efectos del cannabis en el control de síntomas de TEPT, al igual que los potenciales problemas asociados con el uso de cannabis para el tratamiento de esta patología.

Estudios han demostrado que para la mayoría de los fármacos comúnmente usados para el tratamiento del TEPT, existe poca evidencia de su efectividad. En los últimos años la atención hacia el cannabis como una medida terapéutica viable para el tratamiento de TEPT ha aumentado, pues existen observaciones que describen pacientes con síntomas de hipervigilancia, afecto negativo, disturbios en el sueño asociados al desarrollo del TEPT, existen observaciones que describen el uso del cannabis en pacientes con TEPT para el manejo sintomático asociado a hipervigilancia, afecto negativo, disturbios en el sueño entre otros, los cambios observados en los pacientes que se describen en estos estudios, son similares y concuerdan con los cambios reportados en los estudios descriptivos observaciones y en dos estudios prospectivos.

Estudios preclínicos y en modelos animales revelan que existe una disfunción en el sistema endocannabinoide que favorece la permanencia de algunos síntomas de TEPT en el tiempo, asociada a una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, lo que contribuye a un estado de hipervigilancia e hiperexcitación. Por estas alteraciones fisiológicas, se especula que las personas con diagnóstico de TEPT son más propensas a usar sustancias psicoactivas como automedicación, y al mismo tiempo tienen un riesgo mayor de desarrollar dependencia a las mismas.

Dada la complicada relación que existe entre el uso de sustancias por pacientes diagnosticados con TEPT y el potencial terapéutico que el cannabis medicinal ha mostrado para el manejo de algunos síntomas de la misma, es imperativo llevar a cabo estudios prospectivos y controlados de buen rigor metodológico donde se pueda determinar la efectividad y la seguridad de los cannabinoides.

Palabras Clave: Cannabis – Cannabis Medicinal – Enfermedad Mental – Adicción – Trastorno de Estrés Postraumático

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, Colombia ha vivido uno de los conflictos internos más largos y sangrientos de la historia latinoamericana. Esta violencia han generado situaciones de desplazamientos masivos de poblaciones, masacres, abandono de tierras, violencia interpersonal, entre otros; lo que conlleva una exposición a trauma permanente de todos los ciudadanos que han sido víctimas de este conflicto.

Dichas condiciones exponen permanentemente a la población, a situaciones con un elevado nivel de estrés, afectando la salud emocional de los individuos. elevado nivel de estrés en la población y afectar la salud emocional de los individuos. Una revisión sistemática publicada en el 2014 determinó que la prevalencia de síntomas, posibles casos y trastornos mentales en víctimas del conflicto armado en situación de desplazamiento forzado en Colombia, es alta.

Así mismo la revisión sistemática reveló prevalencias de TEPT y/o síntomas asociados con el mismo entre el 10% y 88%. En Estados Unidos, se estima que alrededor de 10 de cada 100 mujeres y 4 de cada 100 hombres desarrollan TEPT durante sus vidas. Los tratamientos convencionales consisten en psicoterapia en diferentes modalidades y/o tratamiento farmacológico.

A pesar de que existe una relativa amplia gama de posibilidades terapéuticas las tasas de respuesta, pocas veces son mayores del 60% y menos del 20-30% de pacientes alcanzan una remisión completa de los síntomas. Investigaciones epidemiológicas han revelado una estrecha relación entre la presencia de síntomas de TEPT y el uso de sustancias psicoactivas, al punto que se ha especulado que en algunas instancias, el uso del cannabis ocurre como medida de automedicación para el control de los síntomas. Sin embargo, la población de pacientes con TEPT parecería estar mas en riesgo de presentar patrones de mal uso de las diferentes sustancias psicoactivas, particularmente alcohol, cigarrillo y cannabis.

Mediante esta revisión narrativa de la literatura, se describe la problemática y epidemiología del estrés postraumático a nivel mundial y local, la patofisiología del TEPT relacionada con el sistema endocannabinoide, se resume la evidencia epidemiológica y clínica sobre el uso de los cannabinoides en el tratamiento del TEPT y los vacíos que existen en el conocimiento. Así mismo, se definen las futuras líneas de investigación que deben llevarse a cabo para determinar la efectividad y seguridad del uso del cannabis como tratamiento del TEPT teniendo en cuenta el contexto latinoamericano.

1. METODOLOGÍA

Esta revisión narrativa presenta una selección representativa de estudios pre-clínicos, modelos animales, y evidencia de estudios clínicos y epidemiológicos que han investigado la relación del sistema endocannabinoide, la presencia de síntomas de TEPT y los efectos del cannabis en el control de síntomas de TEPT; al igual que los potenciales problemas asociados con el uso de cannabis para el tratamiento de esta patología. Los estudios incluidos fueron encontrados mediante una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: PsycINFO, MEDLINE y Google Scholar. Dentro de cada base de datos, cada combinación de los siguientes términos clave relacionadas con cannabis y trastorno de estrés postraumático (TEPT): cannabis,

marihuana, marijuana, cannabinoide, delta-9-tetrahidrocannabinol, THC, cannabidiol, CBD, cannabinal, cannabigerol, Marinol, dronabinol, Sativex, Nabilone y Nabiximols.

2. DISERTACIÓN Y DESARROLLO

2.1. Problemática del TEPT

Las condiciones de violencia que han vivido los colombianos durante las últimas décadas dan pie a la exposición constante a altos niveles de estrés, afectando la salud mental y emocional de los individuos. nivel de estrés en la población y afectar la salud emocional de los individuos. Una de las patologías más frecuentemente asociadas a la exposición de eventos violentos y traumáticos es el Trastorno de Estrés postraumático situaciones de violencia y trauma extremos es el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT). Expertos reconocen que el Trastorno por Estrés Postraumático no es una condición solamente desencadenada por estrés después de un trauma que atente contra la vida, si no como un resultado de circunstancias continuas de amenaza e inseguridad (Momartin S 2006) (S. D. Steel Z 2006).

Los eventos traumáticos son comunes en la vida de las personas a nivel mundial. En un estudio de la Organización Mundial de la Salud de 21 países se determinó que más del 10% de los encuestados habían sido testigos de violencia, un 18% habían sido víctimas de violencia interpersonal, un 17% víctimas de accidentes, 16,2% habían sido expuestos a eventos de guerra. En ese mismo estudio se estimó que alrededor del 3.6% de la población mundial ha sufrido TEPT en el último año (WHO 2013).

Pese a que la prevalencia e impacto del Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) ha sido estudiada principalmente en países desarrollados, ambientes de guerra y conflicto permanentes y duraderos en países en vías de desarrollo están asociados con altas tasas de este trastorno en la población [4]. Las zonas que han experimentado conflictos políticos tienen variables prevalencias de TEPT, desde 0% en áreas de conflicto en Irán hasta 99% en Sierra Leona [4]. Una revisión sistemática de la literatura ha encontrado tasas de presencia de TEPT entre el 13% y 25% en áreas afectadas por el conflicto armado, que fueron consideradas como comparables con las estimaciones hechas por la Organización Mundial de la Salud de una prevalencia promedio de 20% en poblaciones expuestas a emergencias humanitarias (Mugisha J 2015) (C. T. Steel Z 2009).

En la población colombiana, se han hecho varias investigaciones enfocadas en determinar las consecuencias en la salud mental de las personas afectadas por la violencia. Una revisión sistemática publicada en el 2014 determinó que la prevalencia de síntomas, posibles casos y trastornos mentales en víctimas del conflicto armado en situación de desplazamiento forzado es alta (Campo-Arias A 2014). Dicha revisión sistemática incluyó datos de estudios descriptivos transversales, donde se encontraron prevalencias de TEPT y/o síntomas asociados con el mismo entre el 10% y 88%. (Alejo EG 2007) (Echenique C 2011) (Sanchez-Padilla E 2009) (Sinisterra M 2010) (Salazar JAA 2011) (Juárez F 2011) (Richards A 2011).

Aunque el trastorno de estrés postraumático antes era entendido como una variante de ansiedad, actualmente se considera una condición relacionada con trauma o un evento estresor. (Association. 2013.) Síntomas de TEPT incluyen pesadillas sobre el evento traumático, recuerdos

angustiantes e intrusivos, irritabilidad, sensibilidad aumentada a la percepción de peligro o hipervigilancia, concentración disminuida, insomnio y afecto negativo, sensación de soledad o inhabilidad para experimentar sentimientos positivos . (Association. 2013.). El TEPT ocurre concomitantemente con otras enfermedades como abuso de sustancias psicoactivas, trastornos del afecto y ansiedad, comportamientos impulsivos o peligrosos, así como condiciones médicas como dolor crónico e inflamación, enfermedades cardiometabólicas y un riesgo mayor de demencia (Yehuda R 2015). La carga por la enfermedad por TEPT - discapacidad y mortalidad prematura- es comparable a la carga tanto individual como a la sociedad de otras enfermedades mentales (RC. 2000).

2.2. Tratamiento convencional

En términos generales se considera que la psicoterapia enfocada en el trauma debe ser la primera línea de manejo, pues tienen una eficacia mejor y más persistente que los abordajes con fármacos únicamente (Kline AC 2018). Estas terapias incluyen exposición prolongada, terapia de procesamiento cognitivo, reprocesamiento del movimiento ocular (Bisson JI 2013.). Las guías de la Asociación Americana de Psicología también apoyan el uso de terapia cognitiva conductual dirigida al trauma, y como tratamientos farmacológicos, recomiendan la sertralina, venlafaxina, paroxetina y fluoxetina (Adults. 2017.)

Para el tratamiento de TEPT refractario, los autores americanos sugieren utilizar varios antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del afecto, y otros agentes psicotrópicos. Las guías de Junio del 2017 del Departamento de Asuntos de Veteranos / Departamento de Defensa de los Estados Unidos (R 2018) no recomiendan el uso de quetiapina, risperidona, olanzapina y otros antipsicóticos atípicos, o el citalopram, amitriptilina, lamotrigina o topiramato como monoterapia por su falta de fuerte evidencia en términos de eficacia y/o sus efectos adversos y perfiles de riesgo. A pesar de que existe una relativa amplia gama de posibilidades terapéuticas, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son considerados la primera línea del tratamiento farmacológico, pero las tasas de respuesta pocas veces son mayores del 60% y menos del 20-30% de pacientes alcanzan una remisión completa de los síntomas (Berger W 2009) (Friedman MJ 2007) y muchos pacientes con este trastorno no alcanzan remisión con las medicinas farmacológicas existentes (Stein DJ 2009) (Friedman MJ 2007).

Un reporte preparado por el Centro de Investigación y Conflicto y Memoria Histórica Militar de Colombia titulado “Impacto del Estrés Postraumático en Miembros de las Fuerzas Armadas de Colombia” describió las múltiples modalidades disponibles para el tratamiento del TEPT, las cuales son consistentes con la literatura ya descrita, y consisten en un abordaje integral con psicoterapia de grupo, terapia cognitivo-conductual y/o tratamiento farmacológico. (Militar 2018) Este mismo reporte describió los resultados de un estudio que involucró miembros de la Policía Nacional con diagnóstico de TEPT, donde se demostró que la psicoterapia llevó a una disminución de sueños angustiosos, recuerdos intrusivos y se observa o evidencia el reporte de mejoría de varios de los parámetros pero no de una manera estadísticamente significativa.

2.3. TEPT y el sistema endocannabinoide

El hecho que personas diagnosticadas con TEPT busquen usar cannabis como medida terapéutica par ameliorar su sintomatología tiene bases patofisiológicas que involucran cambios

en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (Yehuda R 2015). y el sistema endógeno cannabinoide (S. J. Neumeister A 2015). Los cambios hormonales y fisiológicos observados en TEPT son sutiles pero reflejan una adaptación a las experiencias traumáticas que dan pie a una respuesta magnificada a los estresores ambientales posteriores (Daskalakis NP 2013).

El sistema hipotálamo-hipófisis- adrenal (o HPA por sus siglas en Inglés) y el sistema nervioso simpático están encargados de la respuesta fisiológica al estrés. Investigaciones pasadas sugerían que existían niveles aumentados de hormonas del estrés en condiciones como TEPT, sin embargo, los hallazgos más recientes desvirtúan estas observaciones iniciales, y han encontrado que existen niveles basales inusualmente bajos de la hormona cortisol y niveles elevados de catecolaminas - epinefrina y norepinefrina (Yehuda R 2015). Daskalakis et al. (Daskalakis NP 2013). reportan estudios de corte transversal donde personas diagnosticadas con TEPT muestran una producción disminuida de cortisol, y a la vez se observan niveles superiores de norepinefrina, hormona liberadora de corticotropinas CRH y citoquinas proinflamatorias, lo que concuerda con una reducción en el sistema glucocorticoide. (Baker DG 1999) (de Kloet CS 2008) (Morris MC 2012). Daskalakis y colegas también postulan las condiciones de baja respuesta glucocorticoide basales como factores de riesgo para el desarrollo del TEPT después del trauma lo que se ha evidenciado en algunos estudios en personas que han sufrido trauma como violaciones, accidentes automovilísticos y presentan niveles disminuidos de cortisol tienen un riesgo elevado de sufrir TEPT subsecuentemente (van Zuiden M 2013) (Raison CL 2003). Hill et al sugieren que los niveles reducidos de glucocorticoides, sumados a niveles elevados de catecolaminas pueden ser un factor contribuyente para el desarrollo de TEPT, mediante la interrupción de procesos de extinción del miedo, hipersensibilización de la amígdala cerebral y llevar a la hiper-consolidación de recuerdos (C. P. Hill MN 2018).

Por otro lado, el sistema endógeno cannabinoide - sistema endocannabinoide, un sistema compuesto por neurotransmisores retrógrados elaborados de lípidos, enzimas degradantes, proteínas receptoras expresadas en el sistema nervioso central y periférico, y que está involucrado en procesos vitales como cognición, fertilidad, desarrollo pre y post-natal, regulación del apetito, sensación de dolor, afecto y memoria (Skaper SD 2012) también estaría afectado en una respuesta anómala al estrés como lo es el TEPT.

Mediante estudios preclínicos se ha demostrado que el receptor cannabinoide 1 (CB1) y los cannabinoides endógenos (2AG y anandamida) están presentes en áreas cerebrales que procesan y modulan los recuerdos, y han caracterizado al sistema endocannabinoide como esencial para la extinción de recuerdos aversivos (Marsicano G 2002).

De la misma manera, un estudio de imágenes determinó niveles elevados de disponibilidad de receptores cannabinoide 1 y concentraciones disminuidas del endocannabinoide anandamida en pacientes con TEPT crónico, lo que sugiere una actividad anormal que podría estar implicada en la etiología del TEPT (N. M.-A. Neumeister A 2013). Se conoce que el sistema endocannabinoide limita la activación de las respuestas al estrés mediante acciones en el sistema límbico y circuitos hipotalámicos en el cerebro. Según Hill et al, el sistema endocannabinoide responde a hormonas glucocorticoides, y existe un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la terminación de la actividad del eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal (B. L. Hill MN 2013). Hill et al identifican, de la misma manera, que disregulación en la actividad del sistema endocannabinoide afectan la adaptación y habituación al estrés y la liberación de catecolaminas en terminales nerviosas simpáticas.

En una publicación reciente, Hill y colegas reportan estudios que han identificado dos vías por las cuales el sistema endocannabinoide se ve afectado por el estrés (C. P. Hill MN 2018). En primer lugar, la exposición al estrés agudo y repetitivo ocasiona una disminución en niveles de anandamida -cannabinoide endógeno- en varias regiones cerebrales como la amígdala - cuya función es favorecer la adquisición de asociaciones de miedo y expresiones de respuesta al miedo- la corteza prefrontal, el hipocampo y el hipotálamo, lo que podría estar mediado por las señales de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y el receptor de la misma. Por otro lado, se ha identificado que niveles elevados de anandamida en zonas como la amígdala en respuesta a la producción de glucocorticoides, y este proceso se considera una respuesta adaptativa correspondiente a niveles reducidos temporalmente de anandamida después de la exposición al estrés. Estos datos son interpretados de tal manera que sugerirían que la producción de CRH disminuye la producción de anandamida mediante un incremento de la actividad hidrolítica de la enzima FAAH (fatty acid amide hydrolase, la enzima degradadora de endocannabinoides) y los niveles elevados de glucocorticoides incrementan los niveles de anandamida (C. P. Hill MN 2018).

Una segunda ruta para el patrón de cambios observados en la actividad del sistema endocannabinoide en respuesta al estrés incluyen un aumento de niveles de 2-AG, que parecen ser de corta duración, y de igual manera mediados por glucocorticoides. Este aumento de niveles de 2-AG son importantes en los sistemas de retroalimentación negativa para la terminación de la actividad glucocorticoide - y por lo tanto la respuesta al estrés- y la habituación y adaptación a exposición repetitiva a factores estresores (Bluett RJ 2017) (Patel S 2009) (Ramikie TS 2012). Los resultados de estas observaciones sugieren que existe una interacción entre el sistema endocannabinoide y el sistema neuroendocrino, y que la administración de cannabinoides pueden modular la función neuroendocrina. (Yehuda R 2015) (C. P. Hill MN 2018).

Una de las características centrales del TEPT es la persistencia de una exaltación aumentada de recuerdos traumáticos y un defecto en los procesos de extinción de los mismos para minimizar el impacto de dichos recuerdos. Los receptores endocannabinoides 1 (CB1) existen en gran abundancia en estructuras límbicas encargadas de modular diferentes comportamientos, afectos, estrés, ansiedad, aprendizaje y memoria (A. 1999) (Viveros MP 2005). y en la extinción del miedo como se mencionó anteriormente. Estos se encuentran en circuitos del procesamiento del miedo a nivel cerebral tanto corticales como subcorticales que están comprometidos en TEPT (Kuhnert S 2013) (Rabinak CA 2014). Existe evidencia que indica que la exposición al estrés de manera crónica lleva a una disrupción en la actividad endocannabinoide (P. S. Hill MN 2005) a pesar que el sistema endocannabinoide se considere altamente reactivo en situaciones de estrés agudo (I. 2011.).

Experimentos en modelos animales sugieren que la administración de agentes externos que actúan a diferentes niveles del sistema endocannabinoide podrían tener un impacto en los síntomas de TEPT. Por ejemplo, Marsicano et al (Marsicano G 2002). demostraron que ratones deficientes en receptor cannabinoide 1 (CB1) presentaban una extinción del miedo a corto y largo plazo fuertemente deterioradas, concomitante con una adquisición y consolidación de la memoria normales. La administración de delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) en ratones afecta la recuperación de recuerdos (Niyuhire F 2007) y facilita la extinción de los mismos (B. 2007). De la misma manera, experimentos usando el antagonista del receptor endocannabinoide rimonabant

han demostrado aparición de afecto negativo, aumento de ideación suicida (McLaughlin PJ 2017), lo que demuestra una gran actividad del sistema endocannabinoide regulando estos síntomas que hacen parte de la constelación del TEPT.

De igual manera, estudios preclínicos indican que el delta-9-tetrahidrocannabinol puede reducir ansiedad relacionada con deficiencia de endocannabinoides y ansiedad en roedores susceptibles (Bluett RJ 2017) (Bedse G 2017). El aumento de la neurotransmisión mediada por endocannabinoides, como fue demostrado en un estudio en animales, mediante la inhibición del transporte de endocannabinoides o su degradación aumenta la extinción del miedo (Chhatwal JP 2005).

Dada la relevancia de la evidencia del papel que juega el sistema endocannabinoide en la fisiopatología del TEPT, Hill et al estudiaron los niveles de endocannabinoides circulantes en individuos diagnosticados con TEPT después de estar expuestos al colapso de las Torres Gemelas en New York en el 2001 (B. L. Hill MN 2013). El estudio encontró que los participantes mostraban concentraciones más bajas del endocannabinoide 2-AG, pero no AEA, en la circulación. La proporción entre 2-AG y PTSD también se relacionó con el trauma de estar expuestos al colapso de las Torres Gemelas, ya que incluso las personas que no desarrollaron TEPT, pero que tenían un alto grado de exposición al colapso de los edificios, también exhibieron reducciones en las concentraciones plasmáticas de 2-AG. Los autores de este estudio concluyen que “Estos hallazgos biológicos, en el contexto de la participación conocida del sistema endocannabinoide en la extinción y recuerdo de la memoria emocional, la amortiguación del estrés y la adaptación, así como la función hipotálamo-hipófisis-adrenal, sugieren la posibilidad de un papel fundamental para el sistema endocannabinoide en el TEPT. Un déficit en la función de endocannabinoides es consistente con todas las dimensiones principales de los síntomas del TEPT, y representa un nuevo sistema candidato para una mayor investigación en la fisiopatología y el tratamiento del trastorno” (B. L. Hill MN 2013).

Finalmente, es reconocido que el sistema endocannabinoide limita la activación de los sistemas de respuesta al estrés en zonas límbicas e hipotalámicas cerebrales, y que las señales del sistema endocannabinoide interactúan íntimamente con las hormonas glucocorticoides; esto último incluye el papel importante que juega el sistema endocannabinoide en la terminación de la respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal al estrés y la modulación de fases cognitivas alrededor de los recuerdos emocionales. Los hallazgos de investigaciones previamente descritas también sugieren que muchos de estos procesos del sistema endocannabinoide están desregulados en TEPT, como la extinción de recuerdos, la habituación y adaptación al estrés, lo que propone que intervenciones a nivel del sistema endocannabinoide pueden ser un objetivo para el desarrollo de posibles tratamientos.

2.4. Estudios Clínicos

Los hallazgos en estudios preclínicos y en modelos animales se han confirmado en algunos estudios en humanos, en su gran mayoría retrospectivos y no controlados. Hasta la fecha no se han publicado resultados de estudios aleatorizados controlados del uso del cannabis para el manejo de síntomas de estrés posttraumático. Aunque la evidencia existente alrededor del uso del cannabis para el tratamiento de TEPT no es de buena calidad, varios estados en los Estados

Unidos incluyen el TEPT en los listados de patologías para las cuales se puede recomendar el cannabis medicinal (Loflin M 2017).

Haciendo una revisión de la literatura, se han encontrado una serie de estudios con diferentes metodologías que examinan el papel del cannabis y/o cannabinoides sintéticos en el tratamiento del TEPT, publicados entre el año 2009 y 2016, y tres revisiones sistemáticas que analizaron los efectos del cannabis en los síntomas de esta patología. Ver Tabla 1 para resumen de los hallazgos de estudios clínicos

Wilkinson y colegas examinaron la evidencia existente sobre el uso de cannabis en varias condiciones psiquiátricas, entre ellas el TEPT (R. R. Wilkinson ST 2016). Encontraron 4 estudios publicados que examinaron la eficacia de los cannabinoides (Cameron C 2014) (G. Fraser 2009) (Jetly R 2015) (M. R.-K. Roitman P 2014) y dos estudios no publicados que reportaron la eficacia del cannabis. También analizaron estudios 6 observacionales y reportes de casos. Los autores de esta revisión sistemática determinaron mediante la escala de GRADE que la evidencia de los estudios clínicos es de baja calidad y que la calidad de la evidencia para el uso de cannabis medicinal en otras indicaciones psiquiátricas es muy baja.

En una revisión sistemática guiada, Wash y colegas analizaron los estudios de cannabis medicinal en indicaciones de salud mental (Walsh Z 2017). Mediante su búsqueda identificaron 4 estudios observacionales de cannabinoides sintéticos y no sintéticos que reportaron efecto sobre los síntomas de TEPT. Encontraron que en 3 estudios de corte transversal (G. Fraser 2009) (M. R.-K. Roitman P 2014) (Greer GR 2014)) y 1 estudio retrospectivo que reportó empeoramiento de síntomas de TEPT con cannabis (S. E. Wilkinson ST 2015). Esta revisión también evaluó estudios prospectivos sobre los potenciales efectos negativos del cannabis en pacientes con TEPT (Boden MT 2013) (B. M. Bonn-Miller MO 2013) (M. R. Bonn-Miller MO 2015). Esta evaluación determinó que el trastorno por el uso del cannabis estaba asociado a desenlaces negativos

O'neil y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática sobre los riesgos y beneficios de productos provenientes de la planta de cannabis en TEPT (O'Neil ME 2017). En esta revisión recopilaron los hallazgos de las dos revisiones sistemáticas anteriores, y de 3 estudios observacionales (R. R. Wilkinson ST 2016) (Johnson MJ 2016) (Ruglass LM 2017). Los autores determinaron que en términos generales, la literatura al respecto de los riesgos y beneficios del cannabis en TEPT es limitada por las muestras pequeñas, falta de ajuste por posibles factores de confusión y por ser no controlados, indicando que la evidencia era insuficiente para sacar conclusiones con respecto a la posible utilidad de los cannabinoides provenientes de plantas en esta condición.

Tabla 1: Resumen de hallazgos de estudios clínicos

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
Roitman (Roitman, 2014).	TEPT crónico - medicamento estable	10	Estudio abierto, dosis ajustadas	5mg THC BID sublingual - 3 semanas	Mejoría significativa en Global Symptom Severity (CGI-S $p < 0.02$ CGI-I $p < 0.03$ calidad de sueño PSQI $p < 0.05$. Frecuencia pesadillas NFQ $p < 0.02$, hiperexcitabilidad CAPS $p < 0.02$
Belendiuk 1 (Belendiuk, 2016)	Veteranos de combate de Israel	29	Piloto	Cannabis inhalado	mostró reducciones en síntomas de TEPT después de la administración de cannabis fumado, con efectos hasta un año después del tratamiento.
Fraser (Fraser, 2009)	Pacientes diagnosticados con TEPT y con pesadillas a pesar de tratamiento con antidepresivos e hipnóticos	47	Análisis retrospectivo de pacientes que fueron tratados con nabilona mediante un estudio abierto y con pesadillas	nabilona a dosis de 0,5 mg 1 hora antes de dormir inicialmente. las dosis fueron escaladas o disminuidas dependiendo de la tolerabilidad y efectividad. Todas las dosis se mantuvieron por debajo del límite de 6 mg/día. La dosis efectiva promedio fue 0,5 mg antes de dormir.	72% de los pacientes tuvieron una remisión total o disminución de la severidad de las pesadillas. En cuatro pacientes fue posible el abandono de la nabilona totalmente después de 4-12 meses de tratamiento, mientras que en los demás ocurrió una recurrencia de las pesadillas cuando se discontinuó la nabilona.
Jetly (Jetly, 2015)	Militares canadienses con un diagnóstico de TEPT y con una historia de pesadillas angustiosas y dificultad para conciliar el sueño o	10	Piloto aleatorizado, doble-ciego, de diseño cruzado	nabilona fueron iniciadas a 0.5 mg 1 hora antes de dormir y fueron aumentadas hasta llegar a 3 mg basados en supresión de pesadillas y tolerabilidad. La dosis alcanzada a la semana 5 fue mantenida por 2 semanas.	Al final del periodo de administración de nabilona 70% de participantes reportaron una mejoría significativa, comparados con 22% de mejoría en participantes después del periodo de tratamiento con placebo. Reducción significativa en los puntajes del CAPS Recurring Distressing Dream Scores, y dicha reducción fue mantenida cuando se analizaron de manera separada la frecuencia y la intensidad de las pesadillas ($p=0.005$ y $p=0.06$

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
	permanecer dormido				respectivamente). Diferencias significativas en los puntajes de la escala Clinical Global Impression Change durante el periodo de tratamiento con nabilona vs. placebo (p=0.05). Aumento del puntaje en el cuestionario de bienestar general (General Wellbeing Questionnaire, cuyo puntaje de máximo bienestar es 100) durante el tratamiento con nabilona vs. placebo (p=0.04). los efectos adversos mas comunes fueron boca seca y dolor de cabeza durante el tratamiento con nabilona. on el uso de nabilona
Cameron I (Cameron, 2014)	personas que sufren de enfermedad mental severa y hacen parte del sistema carcelario				la nabilona trataba 3.5 indicaciones en promedio por paciente, reduciendo el riesgo de polimedicación. Todas las mediciones pre y post tratamiento con nabilona indicaron una mejoría significativa en horas de sueño, reducción significativa del número de noches que presentaban pesadillas a la semana. Puntajes en la escala PCL-C (PTSD Scale Civilian Version) también disminuyeron significativamente y mostraron una reducción de síntomas moderados a síntomas límite. Puntajes en la escala Global Assessment Functioning también aumentaron significativamente de discapacidad severa a moderada en función.
Greer	Pacientes	80	Revisión historias	Efectos del uso del cannabis en	Reducción significativa de los puntajes

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
(Greer, 2014)	evaluados para inclusión en el programa de cannabis medicinal de Nuevo México		clínicas retrospectivo	lo puntajes del instrumento CAPS	totales de CAPS cuando los pacientes usaban cannabis ($p < 0.0001$), comparados con aquellos pacientes que no usaban cannabis. Reducción de puntajes totales de CAPS con uso de cannabis: 75% de reducción en todos los dominios evaluados con CAPS, Uso de cannabis resultó en reducción de 75% en áreas de criterios de TEPT y en el puntaje global
Bonn-Miller I (Bonn-Miller, 2014)	Pacientes en dispensario de cannabis en California	170	Corte transversal	cuestionarios administrados a pacientes registrados para recibir cannabis medicinal de un dispensario en California. La posible prevalencia de TEPT y las razones específicas por las cuales individuos que presentaban síntomas consistentes con TEPT, a comparación con aquellos sin TEPT, usaban cannabis medicinal.	Individuos con probables síntomas de TEPT reportaron una motivación mayor para usar cannabis para problemas de sueño ($p < 0.05$) También se identificó una interacción entre motivos relacionados con problemas de sueño y uso de cannabis en los 30 días anteriores. Análisis <i>Pos-hoc</i> de tal interacción considerada como significativa reveló que motivos relacionados con el sueño estaban asociados de manera positiva con uso de cannabis en los 30 días anteriores en individuos con probable diagnóstico de TEPT pero no en individuos sin TEPT ($p = 0.001$)
Bonn-Miller (Bonn-Miller, 2013)	Veteranos de guerra masculinos con TEPT severo, en rehabilitación intra-residencial	260	Estudio prospectivo, longitudinal. Uso de cannabis no activo	Análisis de la relación entre trastorno por uso de cannabis y cambio en los puntajes de síntomas de TEPT entre síntomas de base y al final del tratamiento	La presencia del trastorno por consumo de cannabis (Cannabis use disorder o CUD) fue predictiva de menores cambios en la severidad de los síntomas de TEPT - medidos al momento de admisión al programa y al momento de ser dados de alta. La presencia de CUD también era predictiva de un menor nivel de cambio en la severidad de síntomas

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
Boden (Boden, 2013)	veteranos de guerra con diagnóstico de trastorno por uso de cannabis (CUD)	94	Estudio prospectivo	se obtuvieron medidas de presencia de TEPT, severidad de síntomas y características de uso de cannabis y se estudiaron vínculos entre TEPT y las características del uso de cannabis, incluyendo motivaciones, problemas asociados con su uso, síntomas de abstinencia y ansias	<p>relacionados con evitación y embotamiento según puntajes en la escala PCL-M (PTSD Checklist - Military version 1993), al igual que síntomas de hiperexcitación. (todas las p >0.05)</p> <p>El estudio encontró que participantes diagnosticados con TEPT reportaban razones de afrontamiento significativamente mayores como motivaciones para el uso de cannabis (p<0.1) al igual que una mayor severidad de síntomas de abstinencia (p<.01) y niveles mayores de ansias compulsivas, emocionales y anticipatorias que participantes sin diagnóstico de TEPT (p<.01). Estas diferencias entre grupos continuaron siendo estadísticamente significativas después de ajustar por la presencia de enfermedad mental concomitante y uso de otras sustancias. Severidad de los síntomas de TEPT predecía positivamente el uso del cannabis con motivos de afrontamiento, y de la misma forma la severidad de los síntomas de TEPT predijo positivamente el uso problemático de cannabis al igual que la intensidad de los síntomas de abstinencia durante la última vez que los participantes intentaron dejar el cannabis.</p>
Wilkinson (Wilkinson,	Veteranos con diagnóstico de	2276	Observacional longitudinal	Evaluaciones para estudiar la asociación entre uso de	El empezar a usar cannabis está relacionado con puntajes más altos de síntomas de TEPT

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
2015)	TEPT admitidos a programas de tratamiento de Veteran Affairs			cannabis y severidad de síntomas de TEPT	(+0.34) en el seguimiento, y el abandonar el uso de cannabis durante el tratamiento estuvo asociado a una mejoría más significativa de los síntomas de TEPT (-0.38). Análisis de regresión revelaron asociaciones positivas estadísticamente significativas entre numeros de dias de mayor uso de cannabis y severidad mayor en síntomas de TEPT (Missisipi Scale for Combat Related PTSD $p>0.001$) comportamiento violento (4 item self reported questionnaire from the National Vietnam Veteran{s readjustment Study $p=0.0054$), uso de alcohol (ASI alcohol index $p<0.001$) y en abuso de alcohol (ASI drug abuse index $p<0.001$)
Johnson (Johnson, 2016)	veteranos incluidos en programas de integración de salud mental para evaluación de depresión, TEPT, o trastorno por uso de alcohol	350	Estudio de casos y controles emparejados de corte transversal	Evaluaciones estructuradas: Alcohol Timeline Followback (TLFB) las dos primeras preguntas del cuestionario ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Abuse Screening Test), la versión de la lista de chequeo de TEPT versión civil (PCL-C), el cuestionario de la salud del paciente PHQ9 para depresión, el cuestionario de Paykel para ideaciones suicidas	Para evaluar el objetivo primario de severidad de síntomas de TEPT y su relación con uso de cannabis, se encontró que el promedio de puntaje en PCL-C era similar entre los casos y los controles (59.2 y 59.1 respectivamente, $p=0.91$). Entre los casos también se analizó la asociación de la severidad de los síntomas con la frecuencia de uso de cannabis, y el modelo binario de regresión logística mostró que era más probable que personas que usaban cannabis diariamente tuvieran síntomas de depresión mayores comparado con personas que no usan diariamente (OR=1.07 95% CI= (1.02, 1.13) $p=0.01$) sin embargo los puntajes de PCL-C no estaban relacionados con las

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
Tull (Tull, 2016)	participantes con o sin TEPT que fueron admitidos a una unidad de tratamiento por dependencia de sustancias psicoactivas	202	Prospectivo observacional	Estudio exploró el papel de la dependencia al cannabis y la relación entre TEPT y reactividad biológica y emocional. Entrevistas diagnósticas, reactividad subjetiva (afecto negativo) y biológica (cortisol en saliva)	<p>probabilidades de uso diario vs. no-diario (OR=0.99, p=0.39).</p> <p>Grupo con TEPT y dependencia de cannabis mostró elevada reactividad subjetiva (p=0.048).</p> <p>No existieron diferencias significativas en la reactividad emocional como una función de status de TEPT entre los participantes con dependencia a cannabis (p=0.99). Grupo dependiente de cannabis mostró menos reactividad emocional que pacientes con TEPT no dependientes de cannabis (p=0.049). No diferencias en reactividad biológica</p>
Ruglass al (Ruglass, 2017)	Pacientes con diagnóstico de TEPT y concurrente trastorno por uso de sustancias incluidos en 2 ensayos clínicos que estudiaron terapias de comportamiento +medicamento y tratamientos cognitivos integrados	136	análisis secundario retrospectivo de datos obtenidos mediante dos estudios clínicos para estudiar la relación entre uso de cannabis de base y la asociación con la severidad de los síntomas al final del tratamiento	Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) para evaluar la severidad de los síntomas. Modified PTSD Symptom Score, Uso de sustancias, mediante Substance Use Inventory	<p>Regresiones multivariadas mostraron que los días de uso de cannabis de base no eran un predictor significativo de severidad de síntomas de TEPT al final del tratamiento (p=0.30) o días de uso de la sustancia de abuso primaria al final del tratamiento (p=0.84), El análisis de referencias cruzadas arrojó evidencia de que existe una correlación entre uso semanal de cannabis (p<0.001) y el uso de la sustancia primaria (p=0.02), sugiriendo que mientras la una aumentaba, la otra disminuía. En análisis de referencias cruzadas de síntomas de TEPT no estuvo significativamente asociado con uso semanal de la sustancia de abuso primaria ni con uso de cannabis (p=0.037 y 0.746)</p>

Autor	Población	n	Tipo Estudio	Intervención	Desenlace
					respectivamente). El análisis de referencias cruzadas entre el consumo semanal de cannabis y los síntomas semanales de TEPT durante las doce semanas de tratamiento reveló un mayor consumo de cannabis al inicio de tratamiento relacionado con una mayor gravedad de los síntomas de TEPT pero con una menor gravedad de síntomas más adelante en el tratamiento.

Fuente: (Cubillos, 2018)

En lo que respecta a los estudios individuales que han usado cannabinoides de plantas, cannabinoides sintéticos, o han evaluado el efecto del cannabis sobre los desenlaces de TEPT, existen algunos ejemplos, incluidos en algunas de las revisiones sistemáticas ya mencionadas, y otros que no han sido analizados antes por otros autores.

En un estudio piloto publicado en el 2014, 10 pacientes con diagnóstico de TEPT crónico fueron tratados con 5 mg de THC dos veces al día como coadyuvante a tratamiento convencional [56]. Efectos adversos de leve intensidad se presentaron en 4 de los pacientes, y continuaron durante la duración del tratamiento. En estos pacientes, se notó una disminución significativa de la de los síntomas de hiperexcitabilidad, mejoría de la calidad del sueño, frecuencia de pesadillas mejorías en escalas de impresión clínicas globales (CGI-I, CGI-S). El 20% de los participantes en este estudio tuvieron una remisión completa de pesadillas en la tercera semana de tratamiento. Otro estudio piloto reportado por Belendiuk et al (Belendiuk KA 2015) en el que participaron 29 veteranos de combate de Israel, mostró reducciones en síntomas de TEPT después de la administración de cannabis fumado, con efectos hasta un año después del tratamiento.

Un estudio piloto aleatorizado, doble-ciego, de diseño cruzado se desarrolló en Canadá buscando estudiar la efectividad de nabilona en las pesadillas asociadas con TEPT (Jetly R 2015). 10 militares canadienses con un diagnóstico de TEPT y con una historia de pesadillas angustiosas y dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido fueron incluidos. Las dosis de nabilona fueron iniciadas a 0.5 mg 1 hora antes de dormir y fueron aumentadas hasta llegar a 3 mg basados en supresión de pesadillas y tolerabilidad. La dosis alcanzada a la semana 5 fue mantenida por 2 semanas. Al final del periodo de administración de nabilona 70% de participantes reportaron una mejoría significativa, comparados con 22% de mejoría en participantes después del periodo de tratamiento con placebo. Se notó una reducción significativa en los puntajes del CAPS Recurring Distressing Dream Scores, y dicha reducción fue mantenida cuando se analizaron de manera separada la frecuencia y la intensidad de las pesadillas ($p=0.005$ y $p=0.06$ respectivamente). También hubo diferencias significativas en los puntajes de la escala Clinical Global Impression Change durante el periodo de tratamiento con nabilona vs. placebo ($p=0.05$). De la misma manera se observó un aumento del puntaje en el cuestionario de bienestar general (General Wellbeing Questionnaire, cuyo puntaje de máximo bienestar es 100) durante el tratamiento con nabilona vs. placebo ($p=0.04$). La nabilona fue bien tolerada, no produjo cambios en la presión arterial ni otros parámetros cardiacos; los efectos adversos mas comunes fueron boca seca y dolor de cabeza durante el tratamiento con nabilona. Los autores anotan que este estudio reproduce los resultados de estudios anteriores que reportan reducción de pesadillas con el uso de nabilona.

Fraser et al, en un estudio abierto, evaluaron los efectos de nabilona, un cannabinoide sintético, en el tratamiento de pesadillas refractarias al tratamiento asociadas con TEPT (G. Fraser 2009) de manera retrospectiva. 47 pacientes fueron incluidos en el estudio, y fueron tratados con nabilona a dosis de 0,5 mg 1 hora antes de dormir inicialmente; las dosis fueron escaladas o disminuidas dependiendo de la tolerabilidad y efectividad. Todas las dosis se mantuvieron por debajo del límite de 6 mg/día. La dosis efectiva promedio fue 0,5 mg antes de dormir. 72% de los pacientes tuvieron una remisión total o disminución de la severidad de las pesadillas. En cuatro pacientes fue posible el abandono de la nabilona totalmente después de 4-12 meses de tratamiento, mientras que en los demás ocurrió una recurrencia de las pesadillas cuando se discontinuó la nabilona.

Cameron et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo donde examinaron el efecto el uso de nabilona en personas que sufren de enfermedad mental severa y hacen parte del sistema carcelario (Cameron C 2014). Resultados de este análisis mostraron que la nabilona trataba 3.5 indicaciones en promedio por paciente, reduciendo el riesgo de polimedicación. Todas las mediciones pre y post tratamiento con nabilona indicaron una mejoría significativa en horas de sueño, reducción significativa del número de noches que presentaban pesadillas a la semana. Puntajes en la escala PCL-C (PTSD Scale Civilian Version) también disminuyeron significativamente y mostraron una reducción de síntomas moderados a síntomas límite. Puntajes en la escala Global Assessment Functioning también aumentaron significativamente de discapacidad severa a moderada en función.

Una revisión de historias clínicas de pacientes evaluados para inclusión en el programa de cannabis medicinal de Nuevo México en EEUU estudió los efectos del uso del cannabis en lo puntajes del instrumento CAPS, una herramienta comúnmente usada en investigación en TEPT (Greer GR, PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. 2014). Mediante este análisis, se determinó que existió una reducción significativa de los puntajes totales de CAPS cuando los pacientes usaban cannabis ($p < 0.0001$), comparados con aquellos pacientes que no usaban cannabis. Los puntajes de CAPS también fueron evaluados como porcentajes de puntajes de base, revelando que existió una reducción de puntajes totales de CAPS con uso de cannabis. A pesar que pacientes reportaron alrededor de un 75% de reducción en todos los dominios evaluados con CAPS, los autores sugieren que es posible que, dadas las características de la población incluida, se esperaba un reporte de reducción de síntomas más significativo.

Mediante cuestionarios administrados a pacientes registrados para recibir cannabis medicinal de un dispensario en California, Bonn-Miller y colegas estimaron la posible prevalencia de TEPT y las razones específicas por las cuales individuos que presentaban síntomas consistentes con TEPT, a comparación con aquellos sin TEPT, usaban cannabis medicinal. Individuos con probables síntomas de TEPT reportaron una motivación mayor para usar cannabis para problemas de sueño. También se identificó una interacción entre motivos relacionados con problemas de sueño y uso de cannabis en los 30 días anteriores. De la misma manera, análisis Pos-hoc de tal interacción considerada como significativa reveló que motivos relacionados con el sueño estaban asociados de manera positiva con uso de cannabis en los 30 días anteriores en individuos con probable diagnóstico de TEPT pero no en individuos sin TEPT (B. K. Bonn-Miller MO 2014).

Dada la relación existente entre la presencia de TEPT y el uso problemático de cannabis ya reportado en la literatura, es importante determinar cuales son los posibles efectos negativos que el uso de cannabis sobre el control de la sintomatología de TEPT.

Bonn-Miller y colegas analizaron de manera prospectiva la asociación entre la presencia de uso problemático de cannabis y cambios en la sintomatología de TEPT después del tratamiento de la dependencia y la discontinuación del cannabis (B. M. Bonn-Miller MO 2013). El estudio analizó a un programa de rehabilitación para el TEPT. La presencia del trastorno por consumo de cannabis (Cannabis use disorder o CUD) fue predictiva de cambios menores en la severidad de los síntomas de TEPT - medidos al momento de admisión al programa y al momento de ser dados de alta. La presencia de CUD también era predictiva de un menor nivel de cambio en la severidad de síntomas relacionados con evitación y embotamiento según puntajes en

la escala PCL-M (PTSD Checklist - Military version 1993), al igual que síntomas de hiperexcitación. Los autores de este estudio indican que “los hallazgos contribuyen significativamente a la existente literatura extendiendo hallazgos de estudios de corte transversal y longitudinales de una relación entre TEPT y el uso de cannabis o trastorno por uso de cannabis e identificando el trastorno por el uso de cannabis como un factor que puede potencialmente impactar negativamente los síntomas de TEPT en el tiempo”

En otro estudio prospectivo que involucró veteranos de guerra con diagnóstico de trastorno por uso de cannabis (CUD), se obtuvieron medidas de presencia de TEPT, severidad de síntomas y características de uso de cannabis y se estudiaron vínculos entre TEPT y las características del uso de cannabis, incluyendo motivaciones, problemas asociados con su uso, síntomas de abstinencia y ansias (Boden MT 2013). El estudio encontró que participantes diagnosticados con TEPT reportaban razones de afrontamiento significativamente mayores como motivaciones para el uso de cannabis, al igual que una mayor severidad de síntomas de abstinencia y niveles mayores de ansias compulsivas, emocionales y anticipatorias que participantes sin diagnóstico de TEPT. Estas diferencias entre grupos continuaron siendo estadísticamente significativas después de ajustar por la presencia de enfermedad mental concomitante y uso de otras sustancias. Además, el estudio reveló que la severidad de los síntomas de TEPT predecía positivamente el uso del cannabis con motivos de afrontamiento, y de la misma forma la severidad de los síntomas de TEPT predijo positivamente el uso problemático de cannabis al igual que la intensidad de los síntomas de abstinencia durante la última vez que los participantes intentaron dejar el cannabis.

La asociación entre el uso del cannabis y la severidad de los síntomas de TEPT fue examinada en un estudio observacional longitudinal (S. E. Wilkinson ST 2015). 2276 veteranos con diagnóstico de TEPT admitidos a programas de tratamiento de Veteran Affairs de EEUU fueron incluidos en el estudio, fueron evaluados 4 meses después de terminar su tratamiento, y fueron clasificados de acuerdo a su uso de cannabis: los que nunca usaron, los que dejaron de usarlo durante el tratamiento, los que continuaron usando después de ser dados de alta, y los que empezaron a usar después de ser dados de alta. En lo que los autores caracterizaron como el primer estudio longitudinal de la asociación entre uso de cannabis y severidad de síntomas de TEPT, se encontró que el empezar a usar cannabis estaba relacionado con medidas más altas de síntomas de TEPT en el seguimiento, y el abandonar el uso de cannabis durante el tratamiento estuvo asociado a una mejoría más significativa de los síntomas de TEPT. Análisis de regresión revelaron asociaciones positivas estadísticamente significativas entre números de días de uso de cannabis aumentado y severidad mayor en síntomas de TEPT, comportamiento violento, uso de alcohol. Los autores de este estudio interpretaron el inicio del uso de cannabis después de tratamiento de TEPT como posibilidad que esto ocurra en individuos con TEPT refractario a tratamiento intensivo y especializado y lo usan en un esfuerzo por “automedicarse”. Wilkinson et al concluyen “los resultados de este estudio no soportan la hipótesis que cannabis está asociado con mejoría general de los síntomas de TEPT, y las asociaciones observadas sugieren que puede de hecho empeorar los síntomas de TEPT o anular los beneficios de un tratamiento especializado e intensivo”.

En un estudio de casos y controles emparejados de corte transversal que usó datos clínicos de veteranos incluidos en programas de integración primarios de salud mental para evaluación de depresión, TEPT, o trastorno por uso de alcohol, a los que se les administró una serie de

evaluaciones estructuradas como Alcohol Timeline Followback (TLFB) las dos primeras preguntas del cuestionario ASSIST (Alcohol, Smoking and Substance Abuse Screening Test), la versión de la lista de chequeo de TEPT versión civil (PCL-C), el cuestionario de la salud del paciente PHQ9 para depresión, el cuestionario de Paykel para ideaciones suicidas se examinó la correlación entre los síntomas de salud mental y el uso del cannabis (Johnson MJ 2016). Para evaluar el objetivo primario de severidad de síntomas de TEPT y su relación con uso de cannabis; se encontró que el promedio de puntaje en PCL-C era similar entre los casos y los controles (59.2 y 59.1 respectivamente, $p=0.91$). Entre los casos también se analizó la asociación de la severidad de los síntomas con la frecuencia de uso de cannabis, y el modelo binario de regresión logística mostró que era más probable que personas que usaban cannabis diariamente tuvieran síntomas de depresión mayores comparado con personas que no usan diariamente ($OR=1.07$ 95% CI=(1.02, 1.13) $p=0.01$) sin embargo los puntajes de PCL-C no estaban relacionados con las probabilidades de uso diario vs. no-diario ($OR=0.99$, $p=0.39$). Estos hallazgos no confirman la hipótesis que el uso del cannabis por los veteranos con diagnóstico probable de TEPT tenían una sintomatología menos severa, según los autores del estudio.

Tull y colegas llevaron a cabo un estudio prospectivo con 202 participantes con o sin TEPT que fueron admitidos a una unidad de tratamiento por dependencia de sustancias psicoactivas (Tull MT 2016). El propósito del estudio fue explorar el papel de la dependencia al cannabis y la relación entre TEPT y reactividad biológica y emocional en respuesta a señales de su trauma personal. Como parámetros de base se obtuvieron evaluaciones para el diagnóstico de TEPT, SUD, abstinencia de cannabis, frecuencia de uso y otros trastornos psiquiátricos. Luego, se les pidió a los participantes que discutieran en detalle el evento traumático y sus sentimientos durante la experiencia. Durante la segunda sesión, los sujetos escucharon su experiencia y se les ordenó imaginar que el evento se llevaría a cabo en tiempo real. Posteriormente, se evaluó la reactividad emocional y biológica. Según los puntajes en las escalas de afecto negativo, los pacientes con TEPT y sin historia de uso de dependencia de cannabis mostraron un aumento estadísticamente significativo de afecto negativo antes de estar expuesto a las señales de trauma personal y después que aquellos individuos sin TEPT ($p < .001$). Sin embargo, para aquellos con dependencia al cannabis no existió una diferencia estadísticamente significativa en la reactividad de afecto negativo como una función de estado de síntomas de TEPT. En las evaluaciones de reactividad biológica, no se encontró diferencias en niveles de cortisol en saliva independientemente del diagnóstico de TEPT o uso de cannabis. Los resultados de este estudio indican que en individuos con diagnóstico de TEPT, la ausencia de dependencia al cannabis se relaciona con una reactividad emocional subjetiva, e individuos dependientes al cannabis (con o sin diagnóstico de TEPT) reportan una reactividad emocional subjetiva disminuida que personas con TEPT y sin dependencia al cannabis.

En un análisis secundario de datos obtenidos mediante dos estudios clínicos donde se evaluó la combinación de medicamento más terapia cognitiva y terapia cognitiva conductual integrada para TEPT concomitante con trastorno por uso de sustancias, reveló resultados contrarios a los de otros estudios pasados con respecto al impacto de uso de cannabis en los síntomas de TEPT (Ruglass LM 2017). Este estudio realizó regresiones multivariadas para examinar la asociación entre uso de cannabis de base y los desenlaces del tratamiento. Usando una técnica de referencias cruzadas se examinaron las asociaciones entre uso de cannabis semanal y severidad de síntomas de TEPT semanales y uso de sustancias primarias durante el tratamiento. Incluyendo datos de individuos tratados con terapia cognitiva conductual mediante los dos

estudios clínicos, y excluyendo aquellos con trastorno de uso de cannabis, para un total de 136 participantes, el estudio reveló que la frecuencia del uso del cannabis estaba asociada positivamente con los días que se experimentaba ansias o deseo por usar cannabis. Las regresiones multivariadas mostraron que los días de uso de cannabis de base no eran un predictor significativo de severidad de síntomas de TEPT al final del tratamiento ($p=0.30$) o días de uso de la sustancia de abuso primaria al final del tratamiento ($p=0.84$), lo que sugiere que el uso de cannabis no estaba asociado ni con respuesta negativa ni positiva al final del tratamiento. El análisis de referencias cruzadas arrojó evidencia que existe una correlación entre uso semanal de cannabis ($p<0.001$) y el uso de la sustancia primaria ($p=0.02$), sugiriendo que mientras la una aumentaba, la otra disminuía. En análisis de referencias cruzadas de síntomas de TEPT no estuvo significativamente asociado con uso semanal de la sustancia de abuso primaria ni con uso de cannabis ($p=0.037$ y 0.746 respectivamente). El análisis de referencias cruzadas entre el consumo semanal de cannabis y los síntomas semanales de TEPT durante las doce semanas de tratamiento reveló un mayor consumo de cannabis al inicio de tratamiento relacionado con una mayor gravedad de los síntomas de TEPT pero con una menor gravedad de síntomas más adelante en el tratamiento. Los autores del estudio señalan no haber encontrado evidencia que el uso de cannabis antes del tratamiento de TEPT no está asociado con resultados adversos en estos pacientes .

2.5. TEPT y dependencia a sustancias psicoactivas

Una de las correlaciones más importantes identificadas en la literatura es la coexistencia del TEPT y dependencia a sustancias psicoactivas (McCauley JL 2012). La presencia de TEPT puede ser considerada como un factor causal para la dependencia de la nicotina y otras drogas, o la coexistencia de TEPT con otras condiciones de dependencia y/o abuso pueden compartir los mismos factores de riesgo (Breslau N 2003). En estudios de pacientes diagnosticados con TEPT, se han identificado trastornos por uso de sustancias entre 19% y el 35%. (Mills KL 2006) (Pietrzak RH 2011). siendo el trastorno por uso de alcohol la comorbilidad más comúnmente observada, con una prevalencia entre un 36% y un 52% (Mills KL 2006) (Pietrzak RH 2011). Un estudio en la población colombiana es consistente con estos hallazgos de estudios internacionales: el TEPT presenta una importante asociación con el uso y abuso de sustancias psicoactivas, presentando un odds ratio de 1,6 para el uso, 10,7 para el abuso y 24,2 para la dependencia, lo que consideraron los autores de este estudio consistente con otros reportes similares en la literatura (Torres 2010).

Cannabis es la sustancia psicoactiva ilegal más disponible a nivel mundial (Baggio S 2015). Para los adultos en Estados Unidos, el TEPT está asociado con mayores posibilidades de uso de cannabis, y este ocurre concomitantemente con trastornos de ansiedad y de acuerdo a la frecuencia del trauma (Cougler JR 2011). En la población de veteranos de guerra en este mismo país se ha identificado que estos son mas propensos al uso de sustancias psicoactivas, particularmente cannabis, dada la alta tasa de síntomas psicológicos que presentan, y estos mismos usan el cannabis para tratar síntomas como ansiedad, insomnio y depresión con cannabis a manera de automedicación (Boden MT 2013). El trastorno de estrés postraumático es reportado por los veteranos de guerra en Estados Unidos como uno de los motivos principales para buscar el cannabis medicinal (Davis AK 2016) (Earleywine M 2014). y también por la comunidad general en este mismo país (B. K. Bonn-Miller MO 2014). (Walsh Z 2017). El trastorno por estrés postraumático es reconocido actualmente como una condición clínica para poder recibir

cannabis medicinal en la mayoría de estados de los Estados Unidos donde se permite el uso de cannabis medicinal (Bohnert KM 2014).

Un estudio reportado por las Fuerzas Militares en su texto “Abordaje Clínico en Adicciones” (SUBDIRECCIÓN DE SALUD 2014) realizado durante los años 2005 a 2007 y que incluyó 1.566 oficiales y suboficiales de todas las unidades aéreas indagó sobre el consumo de sustancias psicoactivas y encontró prevalencias de intoxicación por alcohol de 16,33%, abuso 6,1% y dependencia 5,59%. Estas se correlacionaron significativamente con menor percepción de calidad de vida general en los afectados, así como con mayor riesgo de presentar otros trastornos mentales como depresión, ansiedad, manía, trastorno disocial de personalidad, estrés postraumático y psicosis. Las prevalencias de consumo de cannabis en el último año fueron bajas 1,5% y de cocaína 0,8%, sin embargo un 30% manifestó que le habían ofrecido cannabis, un 17% que le habían ofrecido cocaína y un 5,6% quisiera probar el cannabis mientras que en 1,8% quisiera probar la cocaína.

2.6. Potencial del Cannabidiol

Cannabidiol, o CBD, es el segundo cannabinoide mas prevalente en la planta de Cannabis sativa sp (Pertwee 2008) y que, al contrario del delta-9-Tetrahidrocannabinol, no posee características psicotrópicas. Estudios preclínicos en diferentes modelos animales demuestran que CBD puede facilitar la extinción de recuerdos y bloquear la consolidación. (P. F. Bitencourt RM 2008) (Do Monte FH 2013) (Stern CAJ 2015). Aunque los efectos del CBD no están bien caracterizados - se piensa que esta molécula tiene la habilidad de desencadenar muchas reacciones bioquímicas (Iffland K 2017).- se reconoce que su habilidad de actuar sobre el neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico GABA (Bakas T 2017) podría representar una potencial avenida terapéutica de utilidad en TEPT.

Bitencourt y Takahashi reportan, en un artículo de revisión (T. R. Bitencourt RM 2018) reportan los resultados de 4 estudios en humanos (2 reportes de casos, 1 estudio en personas con PTSD y 1 estudio en humanos sanos) donde se estudió el efecto del CBD sobre los síntomas de TEPT, indicando un efecto positivo en manejo de ansiedad (Passie T 2012.) (Shannon S 2016). mejoría de síntomas de TEPT (Greer GR, PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. 2014)) y una consolidación aumentada de la extinción del temor explícito (Das RK 2013) respectivamente.

CONCLUSIÓN

Colombia atraviesa una situación de post-conflicto donde, después de tantos años de violencia podemos tomarnos el tiempo para evaluar el impacto que ha tenido la guerra sobre la salud emocional de los ciudadanos. Una de las aflicciones más importantes para poblaciones sometidas a la constante amenaza de peligro es la presencia del Trastorno de Estrés Postraumático, una condición con alta tasa de recidiva y que requiere un manejo multimodal y multidisciplinario. Los tratamientos farmacológicos tienden a ser efectivos en una proporción de pacientes, con unas tasas de respuesta pocas veces son mayores del 60% y menos del 20-30% de pacientes alcanzan una remisión completa de los síntomas. Varios estudios epidemiológicos han revelado que algunos pacientes con TEPT usan el cannabis a manera de automedicación para el control de sus síntomas, y dicho uso tiene bases fisiopatológicas dadas las interrupciones que se

presentan a nivel del sistema endocannabinoide y su interacción con la función hormonal del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal que perpetúa la permanencia de las memorias vividas, la hiperexcitabilidad y los demás síntomas relacionados con el TEPT evidenciadas mediante estudios preclínicos, animales y en humanos. Los datos de estudios preclínicos y de modelos animales sugieren que una potencial manipulación del sistema endocannabinoide mediante cannabinoides sintéticos y fitocannabinoides podría alterar los cambios neuronales e inflamatorios para llevar a un potencial control de síntomas

Sin embargo, la evidencia que existe de estudios en humanos no es contundente. Los estudios prospectivos que han examinado el rol de los cannabinoides en el control de pesadillas, mejoría del sueño y control de otros síntomas y han arrojado resultados positivos han incluido pocos pacientes, y carecen de grupos control. Algunos estudios retrospectivos muestran resultados positivos, pero en otras cohortes se ha evidenciado que el trastorno por uso de cannabis puede empeorar los desenlaces clínicos del tratamiento convencional. A esta compleja situación se le suma el hecho que la evidencia muestra una propensión por parte de las personas con TEPT a desarrollar adicciones y dependencias a sustancias psicoactivas, incluyendo el cannabis.

Dadas las particularidades que rodean la relación entre el cannabis y el trastorno de estrés postraumático, es imperativo que se lleven a cabo estudios con la suficiente robustez metodológica, como estudios doble-ciego, controlados y aleatorizados en poblaciones bien definidas de pacientes con TEPT, no solo explorando el componente psicoactivo del cannabis, delta-9-tetrahidrocannabinol, si no el compuesto no-psicotrópico cannabidiol, dado su excelente perfil de seguridad y nula capacidad de generar dependencia.

I. Conflictos de interés:

Esta investigación fue desarrollada mediante la financiación por parte de la Clínica Las Américas y BWELLMED Colombia SAS mediante un grant no condicionado.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Se agradece al Dr. Sergio Rueda de CAMH (Centre for Addiction and Mental Health, Toronto - Canada) por su apoyo al concepto de este artículo. Los fondos para este estudio fueron proporcionados por la Clínica Las Américas de Medellín, Colombia y por BWELLMED COLOMBIA SAS

REFERENCIAS

DNP, Dirección Nacional de Planeación. «Política Para El Desarrollo Comercial De La Biotecnología A Partir Del Uso Sostenible De La Biodiversidad.» *CONPES 3697 DNP, Archivo interno entidad emisora, Consejo Nacional De Política Económica Y Social, República De Colombia, Departamento Nacional De Planeación*, 2011: 1-36.

Chao-Jun Li, Barry M. Trost. «Green Chemistry for Chemical Synthesis. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America PNAS*, 2008: 13197-13202.

Anastas Paul T., Warner John C. *Green Chemistry Theory and Practice*. . Nueva York: Oxford University Press. , 1998.

Mestres., Ramón. «Green and Sustainable Chemistry: Nature, Aims and Scope.» *Revista Educación Química. Volumen 24*, 2013: 103-112.

Growland., Javi. *EXTRACCIÓN AL HIELO SECO (CO2)*. 22 de octubre de 2018. www.cannabismagazine.es/digital/extraccion-al-hielo-seco-co2 (último acceso: 22 de octubre de 2018).

Luigi L Romano, Arno Hazekamp. «Aceite de cannabis: Evaluación química de un nuevo medicamento derivado del cannabis.» *Cannabinoids*, 2013: 1-12.

Cannazza., Giuseppe. «Medicinal cannabis: Principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. » *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016: 201-209.

Bennett., Patrick. *Cannabis 101, What Is a Rosin Press?* . 27 de Febrero de 2015. <https://www.leafly.com/news/strains-products/what-are-rosin-press-machines> (último acceso: 20 de Octubre de 2018).

Bennett, Patrick. *Cannabis 101, What Is a Rosin?* 23 de diciembre de 2015. . 23 de Diciembre de 2015. <https://www.leafly.com/news/cannabis-101/what-is-rosin> (último acceso: 21 de Octubre de 2018).

Carla Da Porto, Andrea Natolino. «Separation of aroma compounds from industrial hemp inflorescences (*Cannabis sativa* L.) by supercritical CO₂ extraction and on-line fractionation. » *Industrial Crops and Products*, 2014: 99–103.

Stela Jokic, Krunoslav Aladic. «Supercritical CO₂ extraction of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil.» *Industrial Crops and Products*, 2015: 472–478. .

Cardona., Liliana. «Guía de Extracción por Fluidos Supercríticos: Fundamentos y Aplicaciones. » *Sennova, Gigaca*, 2016: 1-48.

Separations, Applied. *Operations Manual, Spe-ed SFE*. Allentown: Applied Separations, 2014.

Momartin S, Steel Z, Coello M, Aroche J, Silove DM, Brooks R. «A comparison of the mental health of refugees with temporary versus permanent protection visas.» *Med J Aust*, 2006: 185:357–61.

Steel Z, Silove D, Brooks R, Momartin S, Alzuhairi B, Susljik I. 1. «Impact of immigration detention and temporary protection on the mental health of refugees.» *Br J Psychiatry* , 2006: 188:58–64.

WHO. «releases guidance on mental health care after trauma. » *Cent Eur J Public Health* , 2013: 21:127.

Mugisha J, Muyinda H, Wandiembe P, Kinyanda E. «Prevalence and factors associated with Posttraumatic Stress Disorder seven years after the conflict in three districts in northern Uganda (The Wayo-Nero Study). » *BMC Psychiatry*, 2015: 15:170.

Steel Z, Chey T, Silove D, Marnane C, Bryant RA, van Ommeren M. «Association of torture and other potentially traumatic events with mental health outcomes among populations exposed to mass conflict and displacement: a systematic review and meta-analysis.» *JAMA* , 2009: 302:537–49.

Campo-Arias A, Celina Oviedo H, Herazo E. «Prevalencia de síntomas, posibles casos y trastornos mentales en víctimas del conflicto armado interno en situación de desplazamiento en Colombia: una revisión sistemática.» *Revista Colombiana de Psiquiatría* , 2014: 43:177–85.

Alejo EG, Rueda G, Ortega M, Orozco LC. «Estudio epidemiológico del trastorno por estrés postraumático en población desplazada por la violencia política en Colombia.» *Universitas Psychologica*, 2007: 6.

Echenique C, Medina LM, Medina A-R, Ramírez A. «Prevalencia del trastorno por estrés postraumático en población desplazada por violencia, en proceso de reestablecimiento en Sincelejo.» *Psicología desde el Caribe*, 2011: 0:122–35.

Sanchez-Padilla E, Casas G, Grais RF, Hustache S, Moro M-R. «The Colombian conflict: a description of a mental health program in the Department of Tolima.» *Confl Health* , 2009: 3:13.

Sinisterra M, Figueroa FS, Moreno VF, Robayo MF, Sanguino JF. «Prevalencia del trastorno de estrés Post traumático en población situación de desplazamiento en la localidad de Ciudad Bolívar Bogotá, Colombia. » *Psychologia* , 2010: 83–97.

Salazar JAA, Giraldo MP, Padilla LDT. «Tendencias psicopatológicas en personas desplazadas re-asentadas en el departamento del Quindío entre el 2005 y el 2011. » *Agora USB* , 2011: 279–96.

Juárez F, Guerra Á. «Características socioeconómicas y salud en personas pobres y desplazadas.» *Psicología: Teoría E Pesquisa* , 2011: 27:511–9.

Richards A, Ospina-Duque J, Barrera-Valencia M, Escobar-Rincón J, Ardila-Gutiérrez M, Metzler T, et al. «Posttraumatic stress disorder, anxiety and depression symptoms, and psychosocial treatment needs in Colombians internally displaced by armed conflict: A mixed method evaluation. » *Psychol Trauma* , 2011: 384–93.

Association., American Psychiatric. «Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.» *American Psychiatric*, 2013.

Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. «Post-traumatic stress disorder.» *Nat Rev Dis Primers* , 2015: 1:15057.

RC., Kessler. « Posttraumatic stress disorder: the burden to the individual and to society.» *J Clin Psychiatry*, 2000: 61 Suppl 5:4–12; discussion 13–4.

Kline AC, Cooper AA, Rytwinski NK, Feeny NC. «Long-term efficacy of psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. » *Clin Psychol Rev* , 2018: 59:30–40.

Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. «Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults.» *Cochrane Database Syst Rev* , 2013.: doi:10.1002/14651858.CD003388.pub4.

Adults., Guideline Development Panel for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in. «Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) in Adults.» 2017.

R, Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress. «Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Reaction 2017 - VA/DoD Clinical Practice Guidelines n.d. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/ptsd/> (accessed September 19, 2018).» 2018.

Berger W, Mendlowicz MV, Marques-Portella C, Kinrys G, Fontenelle LF, Marmar CR, et al. «Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review.» *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* , 2009: 33:169–80.

Friedman MJ, Marmar CR, Baker DG, Sikes CR, Farfel GM. « Randomized, double-blind comparison of sertraline and placebo for posttraumatic stress disorder in a Department of Veterans Affairs setting. » *J Clin Psychiatry* , 2007: 68:711–20.

Stein DJ, Ipser J, McAnda N. «Pharmacotherapy of posttraumatic stress disorder: a review of meta-analyses and treatment guidelines. » *CNS Spectr* , 2009: 14:25–31.

Militar, Centro de Investigación en Conflicto y Memoria Histórica. «Impacto del Estrés Postraumático en Miembros de las Fuerzas Armadas de Colombia.» *Issuu n.d.* https://issuu.com/centrodeinvestigacionenconflictoymel/docs/impacto_del_estres_postraumatico_de (access September 19, 2018)., 2018.

Neumeister A, Seidel J, Ragen BJ, Pietrzak RH. «Translational evidence for a role of endocannabinoids in the etiology and treatment of posttraumatic stress disorder. » *Psychoneuroendocrinology*, 2015: 51:577–84.

Daskalakis NP, Lehrner A, Yehuda R. «Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. » *Endocrinol Metab Clin North Am* , 2013: 42:503–13.

Baker DG, West SA, Nicholson WE, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, et al. «Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. » *Am J Psychiatry* , 1999: 156:585–8.

de Kloet CS, Vermetten E, Geuze E, Lentjes EGWM, Heijnen CJ, Stalla GK, et al. «Elevated plasma corticotrophin-releasing hormone levels in veterans with posttraumatic stress disorder. » *Prog Brain Res* , 2008: 167:287–91.

Morris MC, Compas BE, Garber J. «Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis.» *Clin Psychol Rev* , 2012: 32:301–15.

van Zuiden M, Kavelaars A, Geuze E, Olf M, Heijnen CJ. «Predicting PTSD: pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions. » *Brain Behav Immun.*, 2013: 30:12–21.

Raison CL, Miller AH. «When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. » *Am J Psychiatry* , 2003: 160:1554–65.

Hill MN, Campolongo P, Yehuda R, Patel S. «Integrating Endocannabinoid Signaling and Cannabinoids into the Biology and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder.» *Neuropsychopharmacology* 2018;43:80–102., 2018: 43:80–102.

Skaper SD, Di Marzo V. « Endocannabinoids in nervous system health and disease: the big picture in a nutshell. » *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* , 2012: 367:3193–200.

Marsicano G, Wotjak CT, Azad SC, Bisogno T, Rammes G, Cascio MG, et al. «The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. » *Nature* , 2002: 418:530–4.

Neumeister A, Normandin MD, Pietrzak RH, Piomelli D, Zheng MQ, Gujarró-Anton A, et al. «Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: a positron emission tomography study. » *Mol Psychiatry* , 2013: 18:1034–40.

Hill MN, Bierer LM, Makotkine I, Golier JA, Galea S, McEwen BS, et al. «Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. » *Psychoneuroendocrinology* , 2013: 38:2952-61.

Bluett RJ, Báldi R, Haymer A, Gaulden AD, Hartley ND, Parrish WP, et al. «Endocannabinoid signalling modulates susceptibility to traumatic stress exposure. » *Nat Commun*, 2017: 8:14782.

Patel S, Kingsley PJ, Mackie K, Marnett LJ, Winder DG. «Repeated homotypic stress elevates 2-arachidonoylglycerol levels and enhances short-term endocannabinoid signaling at inhibitory synapses in basolateral amygdala. » *Neuropsychopharmacology* , 2009: 34:2699-709.

Ramikie TS, Patel S. «Endocannabinoid signaling in the amygdala: anatomy, synaptic signaling, behavior, and adaptations to stress. » *Neuroscience* , 2012: 204:38–52.

A., Ameri. «The effects of cannabinoids on the brain. » *Prog Neurobiol* , 1999: 58:315–48.

Viveros MP, Marco EM, File SE. « Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. » *Pharmacol Biochem Behav*, 2005: 81:331–42.

Kuhnert S, Meyer C, Koch M. «Involvement of cannabinoid receptors in the amygdala and prefrontal cortex of rats in fear learning, consolidation, retrieval and extinction. » *Behav Brain Res* , 2013: 250:274–84.

Rabinak CA, Phan KL. «Cannabinoid modulation of fear extinction brain circuits: a novel target to advance anxiety treatment. » *Curr Pharm Des* , 2014: 20:2212–7.

Hill MN, Patel S, Carrier EJ, Rademacher DJ, Ormerod BK, Hillard CJ, et al. «Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress.» *Neuropsychopharmacology* , 2005: 30:508–15.

I., kirav. «Role of the Endocannabinoid System in Anxiety and Stress-Related Disorders. » *In: Kalinin V, editor. Anxiety Disorders, InTech*, 2011.

Niyuhire F, Varvel SA, Martin BR, Lichtman AH. «Exposure to marijuana smoke impairs memory retrieval in mice. » *J Pharmacol Exp Ther* , 2007: 322:1067–75.

B., Lutz. «The endocannabinoid system and extinction learning. » *Mol Neurobiol* , 2007: 36:92–101.

McLaughlin PJ, Jagielo-Miller JE, Plyler ES, Schutte KK, Vemuri VK, Makriyannis A. «Differential effects of cannabinoid CB1 inverse agonists and antagonists on impulsivity in male Sprague Dawley rats: identification of a possibly clinically relevant vulnerability involving the serotonin 5HT1A receptor.» *Psychopharmacology* 2017, 2017: 234:1029–43.

Bedse G, Hartley ND, Neale E, Gaulden AD, Patrick TA, Kingsley PJ, et al. « Functional Redundancy Between Canonical Endocannabinoid Signaling Systems in the Modulation of Anxiety. » *Biol Psychiatry* , 2017: 82:488–99.

Chhatwal JP, Davis M, Maguschak KA, Ressler KJ. «Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. » *Neuropsychopharmacology* , 2005: 30:516–24.

Loflin M, Earleywine M, Bonn-Miller M. «Medicinal versus recreational cannabis use: Patterns of cannabis use, alcohol use, and cued-arousal among veterans who screen positive for PTSD. » *Addict Behav* , 2017: 68:18–23.

Wilkinson ST, Radhakrishnan R, D’Souza DC. «A Systematic Review of the Evidence for Medical Marijuana in Psychiatric Indications. » *J Clin Psychiatry* , 2016: 77:1050–64.

Cameron C, Watson D, Robinson J. «Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: a retrospective evaluation.» *J Clin Psychopharmacol*, 2014: 34:559–64.

Fraser, GA. «The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD).» *CNS Neurosci Ther*, 2009: 15:84–8.

Jetly R, Heber A, Fraser G, Boisvert D. «The efficacy of nabilone, a synthetic cannabinoid, in the treatment of PTSD-associated nightmares: A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study. » *Psychoneuroendocrinology* , 2015: 51:585-8.

Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. . «Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ 9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder. » *Clin Drug Investig* , 2014: 34:587–91.

Walsh Z, Gonzalez R, Crosby K, S Thiessen M, Carroll C, Bonn-Miller MO. « Medical cannabis and mental health: A guided systematic review. » *Clin Psychol Rev* , 2017: 51:15–29.

Fraser, G.A. «The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD).» *CNS Neurosci Ther*, 2009: 15:84–8.

Roitman P, Mechoulam R, Cooper-Kazaz R, Shalev A. «Preliminary, open-label, pilot study of add-on oral Δ 9-tetrahydrocannabinol in chronic post-traumatic stress disorder.» *Clin Drug Investig* , 2014: 34:587–91.

Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. «PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. » *J Psychoactive Drugs* , 2014: 46:73–7.

Wilkinson ST, Stefanovics E, Rosenheck RA. « Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder. » *J Clin Psychiatry* , 2015: 76:1174–80.

Boden MT, Babson KA, Vujanovic AA, Short NA, Bonn-Miller MO. «Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence. » *Am J Addict* , 2013: 22:277–84.

Bonn-Miller MO, Boden MT, Vujanovic AA, Drescher KD. «Prospective investigation of the impact of cannabis use disorders on posttraumatic stress disorder symptoms among veterans in residential treatment.» *Psychol Trauma* , 2013: 5:193.

Bonn-Miller MO, Moos RH, Boden MT, Long WR, Kimerling R, Trafton JA. «The impact of posttraumatic stress disorder on cannabis quit success. » *Am J Drug Alcohol Abuse* , 2015: 41:339–44.

O’Neil ME, Nugent SM, Morasco BJ, Freeman M, Low A, Kondo K, et al. «Benefits and Harms of Plant-Based Cannabis for Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review. » *Ann Intern Med* , 2017: 167:332–40.

Johnson MJ, Pierce JD, Mavandadi S, Klaus J, Defelice D, Ingram E, et al. «Mental health symptom severity in cannabis using and non-using Veterans with probable PTSD. » *J Affect Disord* , 2016: 190:439–42.

Ruglass LM, Shevorykin A, Radoncic V, Smith KMZ, Smith PH, Galatzer-Levy IR, et al. «Impact of Cannabis Use on Treatment Outcomes among Adults Receiving Cognitive-Behavioral Treatment for PTSD and Substance Use Disorders.» *J Clin Med Res* , 2017: 6. doi:10.3390.

Belendiuk KA, Baldini LL, Bonn-Miller MO. «Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders.» *Addict Sci Clin Pract* , 2015: 10:10.

Greer GR, Grob CS, Halberstadt AL. «PTSD symptom reports of patients evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program. » *J Psychoactive Drugs* , 2014: 46:73–7.

Bonn-Miller MO, Babson KA, Vandrey R. «Using cannabis to help you sleep: heightened frequency of medical cannabis use among those with PTSD. » *Drug Alcohol Depend* , 2014: 136:162–5.

Tull MT, McDermott MJ, Gratz KL. «Marijuana dependence moderates the effect of posttraumatic stress disorder on trauma cue reactivity in substance dependent patients. » *Drug Alcohol Depend.*, 2016: 159:219–26.

McCauley JL, Killeen T, Gros DF, Brady KT, Back SE. «Posttraumatic Stress Disorder and Co-Occurring Substance Use Disorders: Advances in Assessment and Treatment.» *Clin Psychol*, 2012: 19. doi:10.1111/cpsp.12006.

Breslau N, Davis GC, Schultz LR. «Posttraumatic stress disorder and the incidence of nicotine, alcohol, and other drug disorders in persons who have experienced trauma. » *Arch Gen Psychiatry* , 2003: 60:289–94.

Mills KL, Teesson M, Ross J, Peters L. «Trauma, PTSD, and substance use disorders: findings from the Australian National Survey of Mental Health and Well-Being. » *Am J Psychiatry* , 2006: 163:652–8.

Pietrzak RH, Goldstein RB, Southwick SM, Grant BF. «Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.» *J Anxiety Disord* , 2011: 25:456–65.

Torres, G. «Trastornos por abuso y dependencia de sustancias en población colombiana: su prevalencia y comorbilidad con otros trastornos mentales seleccionados.» *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 2010: 3:14 S – 35 S.

Baggio S, Henchoz Y, Studer J, Deline S, N’Goran A, Mohler-Kuo M, et al. «Cannabis use and other illicit drug use: do subjective experiences during first cannabis use increase the probability of using illicit drug? » *J Subst Use* , 2015: 20:234–8.

Cogle JR, Bonn-Miller MO, Vujanovic AA, Zvolensky MJ, Hawkins KA. «Posttraumatic stress disorder and cannabis use in a nationally representative sample. » *Psychol Addict Behav* , 2011: 25:554–8.

Davis AK, Bonar EE, Ilgen MA, Walton MA, Perron BE, Chermack ST. . «Factors associated with having a medical marijuana card among Veterans with recent substance use in VA outpatient treatment. » *Addict Behav* , 2016: 63:132–6.

Earleywine M, Bolles JR. «Marijuana, expectancies, and post-traumatic stress symptoms: a preliminary investigation. » *J Psychoactive Drugs* , 2014: 46:171–7.

Bohnert KM, Perron BE, Ashrafioun L, Kleinberg F, Jannausch M, Ilgen MA. «Positive posttraumatic stress disorder screens among first-time medical cannabis patients: prevalence and association with other substance use. » *Addict Behav* , 2014: 39:1414–7.

SUBDIRECCIÓN DE SALUD, GRUPO DE GESTIÓN EN SALUD SALUD. «ABORDAJE CLÍNICO EN ADICCIONES. FUERZAS MILITARES DE COLOMBIA COMANDO GENERAL DIRECCIÓN GENERAL DE SANIDAD MILITAR; 2014.» 2014.

Pertwee, R.G. «The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin.» *Br J Pharmacol*, 2008: 153:199–215.

Bitencourt RM, Pamplona FA, Takahashi RN. «Facilitation of contextual fear memory extinction and anti-anxiogenic effects of AM404 and cannabidiol in conditioned rats. .» *Eur Neuropsychopharmacol* , 2008: 18:849–59.

Do Monte FH, Souza RR, Bitencourt RM, Kroon JA, Takahashi RN. «Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors.» *Behav Brain Res* , 2013: 250:23–7.

Stern CAJ, Gazarini L, Vanvossen AC, Zuardi AW, Galve-Roperh I, Guimaraes FS, et al. « Δ 9-Tetrahydrocannabinol alone and combined with cannabidiol mitigate fear memory through reconsolidation disruption. .» *Eur Neuropsychopharmacol* , 2015: 25:958–65.

Iffland K, Grotenhermen F. «An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. .» *Cannabis Cannabinoid Res*, 2017: 2:139–54.

Bakas T, van Nieuwenhuijzen PS, Devenish SO, McGregor IS, Arnold JC, Chebib M. «The direct actions of cannabidiol and 2-arachidonoyl glycerol at GABAA receptors. .» *Pharmacol Res*, 2017: 119:358–70.

Bitencourt RM, Takahashi RN. «Cannabidiol as a Therapeutic Alternative for Post-traumatic Stress Disorder: From Bench Research to Confirmation in Human Trials. .» *Front Neurosci* , 2018: 12:502.

Passie T, Emrich HM, Karst M, Brandt SD, Halpern JH. «Mitigation of post-traumatic stress symptoms by Cannabis resin: A review of the clinical and neurobiological evidence. .» *Drug Test Anal* , 2012.: 4:649–59.

Shannon S, Opila-Lehman J. «Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder: A Case Report. .» *Perm J* , 2016: 20:108–11.

Das RK, Kamboj SK, Ramadas M, Yogan K, Gupta V, Redman E, et al. «Cannabidiol enhances consolidation of explicit fear extinction in humans. .» *Psychopharmacology* , 2013: 226:781–92.