

Eficacia de los cannabinoides en los síntomas del trastorno de espectro autista: una revisión sistemática

Efficacy of cannabinoids on symptoms of autism spectrum disorder: a systematic review

Eficácia dos canabinóides nos sintomas do transtorno do espectro do autismo: uma revisão sistemática

Néstor Israel Quinapanta Castro^{1*} , Andrés Eduardo Gallegos Cobo¹ , Paula Nicole Viteri Rodríguez¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes. Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.nestorgc81@uniandes.edu.ec

Recibido: 19-01-2024 Aprobado: 20-07-2024 Publicado: 27-07-2024

RESUMEN

Introducción: el trastorno del espectro autista (TEA) se usa para describir un espectro de discapacidades del neurodesarrollo. Caracterizado por comportamientos sensoriales y motores repetitivos y estereotipados, deterioro de la interacción social recíproca y la presencia de intereses restringidos. **Objetivo:** evaluar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los síntomas del trastorno del espectro autista. **Método:** se realizó una búsqueda sistemática de ensayos clínicos desde 2018 hasta el 2023 a través de los metabuscadores Pubmed, Web of Science y Scopus utilizando la metodología PRISMA 2020. **Resultados:** Seis ensayos clínicos fueron incluidos, con un número total de 556 personas con diagnóstico de TEA. Cuatro estudios describieron mejoría en algunos de los síntomas del TEA. Todos reportaron eventos adversos leves y moderados. En todos los

estudios se recogen datos proporcionados por los padres o cuidadores. **Conclusiones:** el uso del cannabis en el TEA es prometedor. Es necesario llevar a cabo investigaciones futuras adicionales con un nivel de evidencia sólido para aclarar los posibles beneficios del empleo de cannabis medicinal. Estos estudios deben contar con muestras más amplias, extenderse durante períodos más largos y permitir la evaluación de diversos rangos de respuestas a diferentes dosis. Los cannabinoides demostraron seguridad y no hubo casos de resultados fatales asociados con la intervención.

Palabras clave: trastorno del espectro autista; cannabinoides; marihuana medicinal



ABSTRACT

Introduction: autism spectrum disorder (ASD) is used to describe a spectrum of neurodevelopmental disabilities. It is characterised by repetitive and stereotyped sensory and motor behaviours, impaired reciprocal social interaction and the presence of restricted interests. **Objective:** to evaluate the efficacy of cannabinoids in the treatment of symptoms of autism spectrum disorder. **Method:** a systematic search for clinical trials from 2018 to 2023 was conducted through the meta-search engines PubMed, Web of Science and Scopus using the PRISMA 2020 methodology. **Results:** Six clinical trials were included, with a total number of 556 people diagnosed with ASD. Four studies described improvement in some ASD symptoms. All reported mild to moderate adverse events. Data provided by parents or caregivers were collected in all studies. **Conclusions:** the use of cannabis in ASD is promising. Further future research with a strong level of evidence is needed to clarify the potential benefits of using medical cannabis. These studies should have larger samples, extend over longer periods and allow for the assessment of various ranges of responses at different doses. Cannabinoids demonstrated safety and there were no cases of fatal outcomes associated with the intervention.

Keywords: autism spectrum disorder; cannabinoids; medical marijuana

RESUMO

Introdução: o transtorno do espectro do autismo (TEA) é usado para descrever um espectro de deficiências do neurodesenvolvimento. Caracterizado por comportamentos sensoriais e motores repetitivos e estereotipados, comprometimento da interação social recíproca e presença de interesses restritos. **Objetivo:** avaliar a eficácia dos canabinóides no tratamento dos sintomas do transtorno do espectro do autismo. **Método:** foi realizada uma busca sistemática de ensaios clínicos de 2018 a 2023 por meio dos motores de metabusca Pubmed, Web of Science e Scopus, utilizando a metodologia PRISMA 2020. **Resultados:** foram incluídos seis ensaios clínicos, totalizando 556 pessoas com diagnóstico do TEA. Quatro estudos descreveram melhora em alguns dos sintomas do TEA. Todos relataram eventos adversos leves e moderados. Em todos os estudos são coletados dados fornecidos pelos pais ou cuidadores. **Conclusões:** o uso de cannabis no TEA é promissor. São necessárias pesquisas futuras adicionais com um forte nível de evidência para esclarecer os benefícios potenciais do uso de cannabis medicinal. Esses estudos deveriam ter amostras maiores, estender-se por períodos mais longos e permitir a avaliação de diversas faixas de respostas a diferentes doses. Os canabinóides demonstraram segurança e não houve casos de resultados fatais associados à intervenção.

Palavras-chave: transtorno do espectro autista; canabinóides; maconha medicinal

Cómo citar este artículo:

Quinapanta Castro NI, Gallegos Cobo AE, Viteri Rodríguez PN. Eficacia de los cannabinoides en los síntomas del trastorno de espectro autista: una revisión sistemática. Rev Inf Cient [Internet]. 2024 [citado Fecha de acceso]; 103:e4548. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/4548>



INTRODUCCIÓN

El trastorno del espectro autista (TEA) se usa para describir un espectro clínicamente heterogéneo de discapacidades del neurodesarrollo. Caracterizado por comportamientos sensoriales y motores repetitivos y estereotipados, deterioro de la interacción social recíproca y la presencia de intereses restringidos.⁽¹⁻⁶⁾

Los signos y síntomas del TEA empiezan a manifestarse en el primer año de vida y pueden ser detectados entre los 6 y 18 meses de edad. No obstante, el diagnóstico promedio se realiza a los 4 años o más en América del Norte.⁽⁷⁾ Las tres características fundamentales del TEA engloban déficits en la comunicación social, intereses restringidos y patrones conductuales fijos, junto con alteraciones en el habla y retrasos en el desarrollo del lenguaje.^(1-5,8)

Las dos primeras cualidades son criterios diagnósticos según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5).^(9, 10) Adicionalmente, las personas que presentan TEA pueden manifestar diversos síntomas y condiciones coexistentes, como deficiencias cognitivas, ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, impulsividad, crisis epilépticas (en un 20 %), trastornos gastrointestinales y metabólicos, disfunciones sensoriales, agresión, trastornos del sueño, dificultades motoras y respuestas inmunológicas alteradas.^(4,11,12) No obstante, todos estos síntomas y comorbilidades no se manifiestan en todos los individuos con TEA, y la severidad de su presencia puede variar considerablemente.⁽⁴⁾

Alrededor de un 0,6 - 1 % de los niños en todo el mundo reciben un diagnóstico de TEA.^(5,13) En la actualidad, no se dispone de tratamientos específicos disponibles, y las acciones se enfocan en reducir comportamientos disruptivos, proporcionar entrenamiento y enseñanza de destrezas de autocuidado para promover una mayor autonomía.⁽¹⁴⁾

Durante los últimos diez años, se ha desarrollado un notable progreso en la comprensión del potencial curativo del cannabis medicinal, evidenciado por la creciente diversidad de avances en su utilización en contextos clínicos para el beneficio de los seres humanos.⁽¹⁵⁾

El cannabis contiene una lista de más de 500 compuestos naturales reconocidos, entre los que se cuentan cannabinoides, terpenoides, flavonoides y alcaloides.⁽¹⁶⁾ El papel fundamental del sistema endocannabinoide (ECS por sus siglas en inglés) radica en la regulación del sistema nervioso durante su desarrollo y en la modulación de la actividad neuronal y la función de la red en el sistema nervioso adulto. El ECS está constituido por endocannabinoides, receptores de cannabinoides y las proteínas encargadas de transportar, sintetizar y descomponer los endocannabinoides.⁽¹⁷⁾

Los receptores de cannabinoides más estudiados y comprendidos son los receptores CB1 y CB2.⁽¹⁸⁾ Los receptores CB1 se encuentran principalmente concentrados en el sistema nervioso, aunque también están distribuidos en varios órganos, incluyendo el hígado, el tejido adiposo, la piel, y otros, su principal función es mediar los efectos de los cannabinoides, dentro de los cuales se encuentra la regulación del dolor, control del apetito, influir en el estado de ánimo y estrés, en la memoria y aprendizaje y control motor.⁽¹⁹⁾



Sin embargo, los receptores CB2 se manifiestan principalmente en células que provienen del sistema inmunológico^(20,21), aunque también pueden ser detectados en células neuronales.⁽²²⁾ La activación del receptor CB2 en la microglía tiende a tener un efecto antiinflamatorio en general.⁽²³⁾

La comprensión holística de estas características y condiciones asociadas es esencial para un enfoque clínico y de investigación efectivo en el ámbito del TEA. Es necesario reconocer la diversidad en la expresión de los síntomas y la interacción de múltiples factores que contribuyen a la complejidad de esta condición.

En un estudio realizado en Polonia, según lo expresado por los padres, más del 90 % de los adolescentes con TEA tenían carencias en cuanto a la satisfacción de sus necesidades de servicios y más del 80 % se encontraban con obstáculos que dificultaban su acceso a dichos servicios.⁽²⁴⁾

Hay un incremento constante en la prevalencia diagnóstica de TEA.⁽²⁵⁾ En la actualidad, no existen fármacos autorizados para tratar los síntomas principales del TEA, y solamente dos medicamentos cuentan con la aprobación de la FDA para abordar la irritabilidad relacionada con esta condición.⁽²⁶⁾

Se están recopilando evidencias anecdóticas de terapias exitosas utilizando cannabis medicinal para tratar el TEA, aunque aún se carecen de estudios clínicos de alta calidad metodológica.⁽²⁷⁾

El uso potencial del cannabis y sus componentes activos, los cannabinoides, muestran efectos alentadores en abordar los síntomas ligados a los TEA, pudiendo ofrecer una opción terapéutica alternativa para mitigar dichos síntomas. No obstante, para esclarecer los resultados en relación con los efectos del cannabis y sus cannabinoides en individuos con TEA, se requiere llevar a cabo ensayos clínicos rigurosos, aleatorizados y controlados con placebo.⁽²⁸⁻³²⁾

En base a lo establecido, el presente estudio tuvo como objetivo: evaluar la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los síntomas del trastorno del espectro autista. Esto debido a la ausencia de estudios de alta calidad metodológica, por la dificultad de realizar ensayos clínicos aleatorizados doble ciego para evaluar su eficacia y asuntos legales, hacen falta revisiones sistemáticas que evalúen los resultados de los estudios existentes. La gran mayoría de los artículos publicados hasta la actualidad son estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, que no permiten esclarecer causalidad.

MÉTODO

Se ha realizado un análisis crítico y sistemático de la literatura especializada en julio del 2023, que abarca los resultados de publicaciones realizadas desde el año 2018 hasta la actualidad, en tres bases de datos: MEDLINE/PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Headings) y la combinación con operadores booleanos AND y OR, para generar la estrategia de búsqueda: (Autism Spectrum Disorder OR Autistic Disorder) AND (((Cannabis OR Cannabinoids) OR Cannabidiol) OR Medical Marijuana) OR Dronabinol) OR Nabilone), que en los metabuscadores de las tres bases de datos fue la combinación de términos con mejores resultados. El procedimiento se realizó independientemente por dos investigadores para evitar sesgos.



Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados, estudios cruzados controlados aleatorizados y estudios abiertos no controlados que proporcionen evidencia de la eficacia de estos compuestos para el manejo del TEA. Además, estudios que se hayan publicado entre 2018 y 2023, ambos inclusive.

En la población de los estudios incluidos se consideraron participantes de todas las edades y de cualquier sexo, con cualquier grado de discapacidad, en todos los contextos. Se abarcaron todos los artículos que usan cannabinoides administrados a cualquier dosis, a través de cualquier vía de administración, de cualquier duración, en comparación con placebo, cualquier intervención de control activo o sin grupo control.

Se excluyeron estudios que utilicen muestras no humanas, que estudien otros trastornos de la infancia o que el trastorno del espectro autista no sea la principal evaluación, y estudios en los que la intervención sea una dosis única.

Se realizó una evaluación de la calidad de la metodología utilizando la herramienta de Cochrane⁽³³⁾ para el riesgo de sesgo. Esta herramienta abarca siete dominios específicos que consideran diferentes aspectos del diseño del estudio: la selección, la realización, la detección, el desgaste, la notificación, y finalmente, se consideran otros posibles sesgos que podrían afectar la validez del estudio.

Se adhirió a las pautas establecidas en el documento PRISMA 2020⁽³⁴⁻³⁷⁾, que incluye 27 puntos a considerar; se utilizó una lista de verificación expandida, una lista para verificar el resumen de manera estructurada y un diagrama de flujo.

Adicionalmente, se implementó el enfoque GRADE (Grado de Recomendaciones, Evaluación, Desarrollo y Evaluación)⁽³⁵⁻³⁷⁾, que se emplea para categorizar la calidad de la evidencia en niveles altos, moderados, bajos y muy bajos, así como para determinar el grado de recomendación.

RESULTADOS

Selección de estudios

Se identificaron 352 artículos destacados en las bases de datos y un registro adicional mediante otros medios. Tres estudios fueron excluidos por tratarse de estudios observacionales que usaban bases de datos secundarias.^(31,38,39) Seis estudios fueron incluidos tras cumplir los criterios de inclusión y exclusión.^(30,40-44)

Características de los estudios

El número total de personas incluidas en el presente trabajo fue de 556, con una edad comprendida entre 3 y 23 años, en los seis estudios incluidos, de los cuales son: tres ensayos clínicos aleatorizados^(40, 41, 44), doble ciego y controlados con placebo, y tres ensayos no controlados.^(30,42,43) Todos los estudios evaluaron compuestos CBD y THC a distintas concentraciones administrados por vía oral.



Comportamientos disruptivos asociados con los TEA

Según Aran y colaboradores⁽⁴¹⁾ las puntuaciones totales del Cuestionario de Situaciones en el Hogar-Trastorno del Espectro Autista HSQ-ASD y las puntuaciones totales del índice de estrés de los padres con autismo APSI no difirieron significativamente entre los participantes que recibieron cannabinoides y los participantes que recibieron placebo ($p > 0,05$). En la escala de mejora de la impresión clínica global CGI-I, los 45 participantes, que recibieron CBD y THC a una concentración de 20:1 reportaron que sus problemas conductuales mejoraron mucho al tratamiento en comparación con los 47 que recibieron placebo ($p = 0,005$).

Ansiedad

Da Silva, *et al.*⁽⁴⁰⁾ arrojaron que la media de ansiedad (2,90 en el grupo placebo y 1,84 en el grupo experimental) es distinta en ambos grupos, con resultados a favor del grupo que usó cannabinoides $p = 0,0159$. Sin embargo, Barchel, *et al.*⁽⁴²⁾ mostraron que en cuanto a los síntomas de ansiedad, un 47,1 % mejoró, un 29,4 % no cambió y un 23,5 % empeoró; los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el tratamiento convencional.

Comunicación e Interacción social

Da Silva, *et al.*⁽⁴⁰⁾ demostraron que existieron diferencias en la interacción social entre el grupo placebo y el grupo control a favor de los cannabinoides ($p = 0,000268$). Bilge, *et al.*⁽³⁰⁾ evidenció un incremento en la interacción social en 3 pacientes (9,6 %) que recibieron cannabinoides.

Macohen, *et al.*⁽⁴³⁾ encontraron una mejora significativa en las puntuaciones de gravedad calibradas totales (CSS) de la Escala de Observación para el Diagnóstico del Autismo - 2 ADOS-2 después de 6 meses de tratamiento ($M = -0,56$; $p = 0,003$). La Escala de sensibilidad social, 2ª edición SRS-2 antes y después del tratamiento, informaron una mejora significativa en los síntomas centrales del TEA de los niños que completaron el tratamiento ($M = -3,29$, $p = 0,043$). Vineland antes y después de 6 meses de tratamiento, tuvo una mejora significativa en las puntuaciones totales en los niños que completaron el tratamiento ($M = 4,37$, $p < 0,001$,) en cual se ostentó que la puntuación total de SRS-2 fue significativamente mayor después del tratamiento con CBD y THC a una concentración 20:1 en comparación con el placebo. La puntuación total media mejoró 3,6 puntos después del placebo ($n = 36$) frente a 14,9 con el CD y THC ($n = 34$; $p = 0,009$).⁽⁴¹⁾

Movimientos estereotipados

Da Silva, *et al.*⁽⁴⁰⁾ mostraron que los movimientos estereotipados no tienen diferencias estadísticamente significativas en comparación con placebo ($p = 0,3853$). En otro estudio se registró una disminución en los comportamientos estereotipados en 1 paciente (3,2 %).⁽³⁰⁾



Problemas del sueño

No hubo diferencias estadísticamente significativas en problemas del sueño, comparado con placebo ($p=0,0711$).⁽⁴⁰⁾ Según Barchel, *et al.*⁽⁴²⁾ problemas de sueño mejoraron en un 71,4 %, un 23,8 % no cambió y un 4,7 % empeoró; los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el tratamiento convencional.

Schnapp, *et al.*⁽⁴⁴⁾ describieron que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el puntaje total Cuestionario de Hábitos de Sueño en la Infancia CSHQ (cambio en puntos: $-2,2 \pm 7,2$) ($p = 0,63$), ni en ningunas de las subpuntuaciones ($p > 0,05$) comparado con placebo.

Agitación psicomotora

Da Silva, *et al.*⁽⁴⁰⁾ demostraron que la agitación mejoró en las personas que fueron asignadas al tratamiento con CBD comparado con placebo ($p = 0,00295$).

Seguridad

En general, el uso de cannabis fue bastante seguro. No hubo eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Da Silva, *et al.*⁽⁴⁰⁾ encontraron que solo tres niños en el grupo experimental (9,7 %) tenían efectos adversos, que fueron mareos e insomnio, cólicos y aumento de peso. Sin embargo, en otro estudio⁽⁴¹⁾ seis participantes tuvieron un evento grave no relacionado. En general, los eventos adversos leves no fueron significativamente más frecuentes durante el tratamiento con cannabinoides, excepto la somnolencia ($p < 0.001$).

Schnapp, *et al.*⁽⁴⁴⁾ indicaron que 3 sujetos abandonaron el estudio a causa de los efectos adversos. Mientras que en otro estudio 12 (10,9 %) suspendieron el tratamiento debido a efectos secundarios adversos⁽⁴³⁾.

Bilge, *et al.*⁽³⁰⁾ tampoco observaron efectos secundarios significativos. Sin embargo, la inquietud fue el único efecto secundario informado en 22 % de los pacientes que continuaron el tratamiento durante al menos tres meses.

Calidad de evidencia de los estudios

El riesgo de sesgo de tres de los estudios fue bajo, mientras que los otros tres ensayos tienen un riesgo de sesgo alto. El riesgo de sesgo se resume en la Tabla 1.

Después de evaluar el perfil de evidencia, se obtuvieron un estudio de alta calidad⁽⁴⁰⁾, dos estudios de calidad moderada^(41,44) que evaluaban CBD y THC vs placebo; y tres estudios con una calidad muy baja.^(30,42,43) Todos los estudios tuvieron un tamaño muestral relativamente pequeño y tres de ellos no tuvieron grupo control. Dos estudios tuvieron limitaciones serias. El perfil de evidencia GRADE se describe en el Tabla 2.



Tabla 1. Riesgo de sesgo de los estudios

Estudio	Generación de secuencia aleatoria	Ocultamiento de asignación	Enmascaramiento	Cegamiento de la evaluación de resultados	Datos de resultados incompletos	Informes selectivos de resultados	Otros
Da Silva, <i>et al.</i> ⁽⁴⁰⁾	Bajo	Incierto	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	N = 60
Schnapp, <i>et al.</i> ⁽⁴⁴⁾	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Pérdidas 12 %
Arán, <i>et al.</i> ⁽⁴¹⁾	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Pérdidas 12 %
Hacohen, <i>et al.</i> ⁽⁴³⁾	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	Pérdidas: 25,45 %
Bilge, <i>et al.</i> ⁽³⁰⁾	Incierto	Alto	Alto	Incierto	Alto	Bajo	
Barchel, <i>et al.</i> ⁽⁴²⁾	Alto	Alto	Alto	Incierto	Bajo	Bajo	

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

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

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

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Perfil de evidencia GRADE

Diseño del estudio	Limitaciones	Inconsistencia	Indireccionalidad	Imprecisión	Sesgo de publicación	Cannabinoides	Placebo	Diferencia significativa (95% IC)	Calidad
Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Sin limitaciones serias	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	6 – 70 gotas diarias de CBD al 0,5% (5mg/mL) n=31	n=29	Agitación: (p = 0,00295). Comidas (p = 0,045) Interacción social (p = 0,000268). Ansiedad (p = 0,0159)	⊕⊕⊕⊕ ⊕



Ensayo de prueba de concepto, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Sesgo de periodo de lavado	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	10 mg/kg de peso corporal por día de CBD en 3 tomas. CBD y THC en una proporción de 20:1 versus CBD y THC en la misma proporción n=100	n=50	Puntaje total CSHQ (p = 0,63) y todas sus subpuntuaciones (p > 0,05) no tuvieron cambios estadísticamente significativos	⊕⊕⊕ 0
Ensayo de prueba de concepto, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Sesgo de periodo de lavado	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	10 mg/kg de peso corporal por día de CBD en 3 tomas. CBD y THC en una proporción de 20:1 versus CBD y THC en la misma proporción n=100	n=50	Puntaje total CSHQ (p = 0,63) y todas sus subpuntuaciones (p > 0,05) no tuvieron cambios estadísticamente significativos	⊕⊕⊕ 0



Ensayo abierto, no controlado	Serias limitaciones	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	Dosis respuesta: Proporción de CBD:THC de 20:1, cada gota de medicamento contiene 0,3 mg de THC y 5,7 mg de CBD. N=110	Hubo mejoras significativas en las puntuaciones CSS de ADOS (p = 0,003), SRS-2 (p = 0.043) y Vineland (p < 0,001) antes y después de 6 meses de tratamiento	⊕⊕O O
Ensayo abierto, no controlado	Serias limitaciones	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	Media cannabidiol (CBD) fue de 0,7 mg/kg/día (0,3-2 mg/kg/día) . n=33	Sin datos	⊕⊕O O
Ensayo abierto, no controlado	Serias limitaciones	Sin contradicción grave	No ausencia de evidencia directa	Ninguna imprecisión grave	No detectado	Dosis diaria promedio de cannabis enriquecido con CBD de 0,7 mg/kg (0,3-2 mg/kg). n = 53	Hiperactividad , un 68,4 % mostró mejoría, en autolesiones, el 67,6 %, en problemas de sueño el 71,4 %, en síntomas de ansiedad el 47 %, en el cambio general de síntomas comórbidos el 74,5 %. No mostraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con el tratamiento convencional	⊕⊕OO

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

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

⊕⊕⊕O – moderada: es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales

⊕⊕⊕⊕ – alta: confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.

Fuente: Elaboración propia, 2023.



DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se ha identificado pruebas iniciales que sugieren que los cannabinoides podrían tener efectos positivos en algunos síntomas relacionados con el TEA, como: la agitación, ansiedad, comportamientos disruptivos y la interacción social. En todos los estudios los participantes que iniciaron cannabinoides tomaban medicamentos concomitantes, lo que podría representar un sesgo. Existió estandarización en el diagnóstico, basado en los criterios del DSM-5⁽⁹⁾, lo que mejora el abordaje de trastorno.

Actualmente solo existen dos medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de los niños y adolescentes con TEA: risperidona y aripiprazol.^(45,46)

Hay pocos estudios de calidad publicados. Este estudio coincide con otras dos revisiones de que el cannabis y los cannabinoides podrían ofrecer perspectivas alentadoras en la terapia de los síntomas ligados al TEA, sirviendo como una opción terapéutica viable para mitigar esos síntomas. Sin embargo, se requieren estudios clínicos controlados, aleatorizados y ciegos con placebo para arrojar luz sobre los resultados relacionados con los impactos del cannabis y sus cannabinoides en individuos con TEA.^(29,32)

De los estudios evaluados, un pequeño porcentaje de individuos presentó efectos secundarios con el uso de productos de cannabis, como inquietud, nerviosismo y somnolencia. En la mayoría de los estudios examinados en una revisión sistemática se evaluó la progresión de los síntomas mediante la apreciación de mejoría por parte de los padres o cuidadores en relación con los síntomas derivados del TEA⁽²⁹⁾, lo que concuerda con los datos obtenidos mediante esta revisión.

En cuanto a la seguridad, una revisión sistemática que incluyó 34 estudios concluyó que el riesgo de experimentar efectos psicopatológicos adversos graves fue aproximadamente del 1 %. Actualmente no se dispone de información acerca de cómo la marihuana medicinal se compara en términos de eficacia con otras formas de tratamiento para estas condiciones.⁽⁴⁷⁾

Además, en un estudio se midieron algunos parámetros hematológicos importantes y se pudo observar que todos estos parámetros estaban dentro de los límites normales en todos los niños.⁽⁴⁰⁾

En todos los estudios se recogen datos proporcionados por los padres o cuidadores, lo que hace que se pierda la objetividad en los datos recolectados. A pesar de que existieron diferencias estadísticamente significativas a favor del cannabis para la ansiedad, interacción social, agitación entre otras, las muestras se reducen a rangos de edad de entre los 3 a los 25 años, y manejan muestras pequeñas y restrictivas, por lo que esto podría dificultar la generalización de los resultados.

Pudo existir un sesgo de lavado en uno de los estudios. Por lo tanto, informamos los análisis entre sujetos más precisos del primer período de tratamiento.⁽⁴⁴⁾



CONCLUSIONES

Los ensayos clínicos disponibles desde el año 2018 hasta la actualidad son escasos, debido a múltiples razones que rodean el uso controversial del cannabis medicinal. Los estudios clínicos disponibles tienen en su gran mayoría diversas limitaciones metodológicas, lo que provoca que la calidad de la evidencia publicada sea relativamente baja. La calidad de los estudios incluidos en esta revisión es moderada y baja, y la cantidad de estudios recopilados fue insuficiente, por lo que no se pueden establecer recomendaciones con certeza, a favor o en contra del uso de los cannabinoides.

El uso del cannabis en el TEA es prometedor. Es necesario llevar a cabo investigaciones futuras adicionales con un nivel de evidencia sólido para aclarar los posibles beneficios del empleo de cannabis medicinal. Estos estudios deben contar con muestras más amplias, extenderse durante períodos más largos y permitir la evaluación de diversos rangos de respuestas a diferentes dosis.

Los cannabinoides demostraron seguridad y no hubo casos de resultados fatales asociados con la intervención. Aunque se registraron eventos adversos de naturaleza leve a moderada, la incidencia de estos fue comparable tanto en el grupo de intervención como en el grupo de control.

No se puede concluir que exista una concentración de cannabinoide más eficaz que otra, ni una dosis que sea significativamente superior a otra; sin embargo, podrían ser eficaces dosis de entre 1-10 mg /kg/día de CBD.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet* [Internet] 2020 [citado 15 Nov 2023]; 392(10146):508–20. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31129-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31129-2)
2. Faras H, Ateeqi N Al, Tidmarsh L. Autism spectrum disorders. *Ann Saudi Med* [Internet] 2010 [citado 15 Nov 2023]; 30:295–300. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20622347/>
3. Hodges H, Fealko C, Soares N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Transl Pediatr* [Internet] 2020 Feb [citado 15 Nov 2023]; 9(Suppl 1):S55-S65. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
4. Grabrucker AM. Autism Spectrum Disorders [Internet]. 1st ed. Grabrucker AM, editor. Exon Publications. Brisbane: Exon Publications; 2021. 1–656 p. Disponible en: <https://exonpublications.com/index.php/exon/issue/view/autism-spectrum-disorders>
5. Salari N, Rasoulpoor S, Rasoulpoor S, Shohaimi S, Jafarpour S, Abdoli N, et al. The global prevalence of autism spectrum disorder: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 48(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01310-w>
6. Wang J, Ma B, Wang J, Zhang Z, Chen O. Global prevalence of autism spectrum disorder and its gastrointestinal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2022 Aug 23 [citado 15 Nov



- 2023]; 13:963102. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.963102>
7. Tanner A, Dounavi K. The Emergence of Autism Symptoms Prior to 18 Months of Age: A Systematic Literature Review. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 51(3):973–93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04618-w>
 8. Keller R, Chierigato S, Bari S, Castaldo R, Rutto F, Chiocchetti A, et al. Autism in adulthood: Clinical and demographic characteristics of a cohort of five hundred persons with autism analyzed by a novel multistep network model. *Brain Sci* [Internet] 2020 [citado 15 Nov 2023]; 10(7):1–14. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10070416>
 9. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5®. 1ra ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014.
 10. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Association; 2013
 11. Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical Characteristics of Children with Autism Spectrum Disorder and Co-Occurring Epilepsy. *PLoS One* [Internet] 2013 [citado 15 Nov 2023]; 8(7):e67797. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067797>
 12. Lai MC, Kasseh C, Besney R, Bonato S, Hull L, Mandy W, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 6(10):819–29. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30289-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30289-5)
 13. Zeidan J, Fombonne E, Scolah J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research* [Internet] 2022 [citado 15 Nov 2023]; 15(5):778–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>
 14. Masi A, DeMayo MM, Glozier N, Guastella AJ. An Overview of Autism Spectrum Disorder, Heterogeneity and Treatment Options. *Neurosci Bull*. 2017 [citado 15 Nov 2023]; 33(2):183-193. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0100-y>
 15. Schlag AK, O’Sullivan SE, Zafar RR, Nutt DJ. Current controversies in medical cannabis: Recent developments in human clinical applications and potential therapeutics. *Neuropharmacology* [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 191(April):108586. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108586>
 16. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci* [Internet] 2016 [citado 15 Nov 2023]; 7:19. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
 17. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 6(6):607-615. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
 18. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* [Internet] 2002 [citado 15 Nov 2023]; 54(2):161–202. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.54.2.161>
 19. Bodor ÁL, Katona I, Nyíri G, Mackie K, Ledent C, Hájos N, et al. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: Laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci* [Internet] 2005 [citado 15 Nov 2023]; 25(29):6845–56. DOI:



<https://doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.0442-05.2005>

20. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol* [Internet] 2019 [citado 15 Nov 2023]; 1162:1–12. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-21737-2_1
21. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* [Internet]. 1993 [citado 15 Nov 2023]; 365(6441):61–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/365061a0>
22. Spiller KJ, Bi G hua, He Y, Galaj E, Gardner EL, Xi ZX. Cannabinoid CB 1 and CB 2 receptor mechanisms underlie cannabis reward and aversion in rats. *Br J Pharmacol* [Internet] 2019 [citado 15 Nov 2023]; 176(9):1268–81. DOI: <https://doi.org/10.1111%2Fbph.14625>
23. Tanaka M, Sackett S, Zhang Y. Endocannabinoid Modulation of Microglial Phenotypes in Neuropathology. *Front Neurol* [Internet] 2020 [citado 15 Nov 2023]; 11(February). DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffnur.2020.00087>
24. Płatos M, Pisula E. Service use, unmet needs, and barriers to services among adolescents and young adults with autism spectrum disorder in Poland. *BMC Health Serv Res* [Internet] 2019 [citado 15 Nov 2023]; 19(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-019-4432-3>
25. Lundström S, Reichenberg A, Anckarsäter H, Lichtenstein P, Gillberg C. Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: Prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ* [Internet] 2015 [citado 15 Nov 2023]; 350(May). DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h1961>
26. Holdman R, Vigil D, Robinson K, Shah P, Contreras AE. Safety and Efficacy of Medical Cannabis in Autism Spectrum Disorder Compared with Commonly Used Medications. *Cannabis Cannabinoid Res* [Internet] 2022 [citado 15 Nov 2023]; 7(4):451–63. DOI: <https://doi.org/10.1089/can.2020.0154>
27. Aran A, Cassuto H, Lubotzky A, Wattad N, Hazan E. Brief Report: Cannabidiol-Rich Cannabis in Children with Autism Spectrum Disorder and Severe Behavioral Problems—A Retrospective Feasibility Study. *J Autism Dev Disord* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 49(3):1284–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3808-2>
28. Fletcher S, Pawliuk C, Ip A, Huh L, Rassekh SR, Oberlander TF, et al. Medicinal cannabis in children and adolescents with autism spectrum disorder: A scoping review. *Child Care Health Dev* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 48(1):33–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/cch.12909>
29. da Silva Junior EA, Medeiros WMB, Torro N, de Sousa JMM, de Almeida IBCM, da Costa FB, et al. Cannabis and cannabinoid use in autism spectrum disorder: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 44:1–10. DOI: <https://doi.org/10.47626/2237-6089-2020-0149>
30. Bilge S, Ekici B. CBD-enriched cannabis for autism spectrum disorder: an experience of a single center in Turkey and reviews of the literature. *J Cannabis Res* [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 3(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00108-7>
31. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life Experience of Medical Cannabis Treatment in Autism: Analysis of Safety and Efficacy. *Sci Rep* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 9(1):1–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-37570-y>



32. Fusar-Poli L, Cavone V, Tinacci S, Concas I, Petralia A, Signorelli MS, et al. Cannabinoids for people with asd: A systematic review of published and ongoing studies. *Brain Sci* [Internet] 2020 [citado 15 Nov 2023]; 10(9):1–18. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10090572>
33. Higgins J, Green S. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies En: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 74(9):790–9. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
35. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeché R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria* [Internet]. 2015 [citado 15 Nov 2023]; 47(1):48–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>
36. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. GRADE System: Classification of Quality of Evidence and Strength of Recommendation. *Cirugía Española (English Edition)* [Internet]. 2014 [citado 15 Nov 2023]; 92(2):82–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
37. Aguayo-Albasini L, Flores-Pastor B. Sistema GRADE: clasificación de la fuerza de la evidencia y graduación recomendación. *Cir Esp* [Internet]. 2016 [citado 15 Nov 2023]; 92(2):82–8.
38. Stolar O, Hazan A, Vissoker RE, Kishk IA, Barchel D, Lezinger M, et al. Medical cannabis for the treatment of comorbid symptoms in children with autism spectrum disorder: An interim analysis of biochemical safety. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 13(September):1–8. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.977484>
39. Erridge S, Kerr-Gaffney J, Holvey C, Coomber R, Barros DAR, Bhoskar U, et al. Clinical outcome analysis of patients with autism spectrum disorder: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Ther Adv Psychopharmacol* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 12(6):204512532211162. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20451253221116240>
40. Silva Junior EA da, Medeiros WMB, Santos JPM dos, Sousa JMM de, Costa FB da, Pontes KM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of cannabidiol-rich cannabis extract in children with autism spectrum disorder: randomized, double-blind and controlled placebo clinical trial. *Trends Psychiatry Psychother* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; Available from: <http://www.trends.periodikos.com.br/article/doi/10.47626/2237-6089-2021-0396>
41. Aran A, Harel M, Cassuto H, Polyansky L, Schnapp A, Wattad N, et al. Cannabinoid treatment for autism: a proof-of-concept randomized trial. *Mol Autism* [Internet]. 2021 [citado 15 Nov 2023]; 12(1):1–11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00420-2>
42. Barchel D, Stolar O, De-Haan T, Ziv-Baran T, Saban N, Fuchs DO, et al. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and Comorbidities. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [citado 15 Nov 2023]; 9(JAN):1–5. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01521>
43. Hacoheh M, Stolar OE, Berkovitch M, Elkana O, Kohn E, Hazan A, et al. Children and adolescents with ASD treated with CBD-rich



- cannabis exhibit significant improvements particularly in social symptoms: an open label study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023];12(1):6–13. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02104-8>
44. Schnapp A, Harel M, Cayam-Rand D, Cassuto H, Polyansky L, Aran A. A Placebo-Controlled Trial of Cannabinoid Treatment for Disruptive Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Effects on Sleep Parameters as Measured by the CSHQ. *Biomedicines* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 10(7). DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10071685>
45. Aishworiya R, Valica T, Hagerman R, Restrepo B. An Update on Psychopharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 [citado 15 Nov 2023]; 248–
62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01183-1>
46. Alsayouf HA, Talo H, Biddappa ML, Qasaymeh M, Qasem S, De Los Reyes E. Pharmacological Intervention in Children with Autism Spectrum Disorder with Standard Supportive Therapies Significantly Improves Core Signs and Symptoms: A Single-Center, Retrospective Case Series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 [citado 15 Nov 2023]; 16:2779-2794. DOI: <https://doi.org/10.2147/ndt.s277294>
47. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 [citado 15 Nov 2023]; 82(17):1556–63. DOI: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000363>

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

Néstor Israel Quinapanta Castro: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, redacción-borrador original, redacción-revisión y edición.

Andrés Eduardo Gallegos Cobo: curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción-revisión y edición.

Paula Nicole Viteri Rodríguez: curación de datos, supervisión, análisis formal, redacción-revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

