

POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES PARA EL ICTUS: PROTOCOLO DE REVISIÓN EXHAUSTIVA

Pérez-Neri Iván¹ | Estêvão M Dulce² | Mishra Rakesh³ | Sandoval Hugo⁴ | Zárte Manuel⁵ | Ríos Camilo¹

1. Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
2. Escuela Superior de Salud, Universidad del Algarve
3. Departamento de Neurocirugía, Instituto de Ciencias Médicas, Universidad Hindú de Banaras
4. Dirección General, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra
5. Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali

Correspondence

Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama, Alcaldía Tlalpan. Ciudad de México. CP 14269. Ciudad de México, México.

✉ ipneri03@gmail.com

Resumen

Introducción: Cada año, aproximadamente 795.000 personas sufren un ictus nuevo o recurrente, isquémico o hemorrágico. El abordaje terapéutico actual del ictus isquémico agudo incluye la trombólisis y la trombectomía mecánica. Sin embargo, no existen alternativas de tratamiento neuroprotector para mejorar su resultado neurológico. Algunos componentes del sistema endocannabinoide están alterados tras un ictus isquémico. Los cannabinoides pueden ejercer efectos neuroprotectores, pero el uso de ligandos de receptores cannabinoides es un factor a tener en cuenta debido a sus propiedades psicotrópicas. Independientemente de los diversos estudios que describen el beneficio de la administración de cannabinoides para el ictus experimental, quedan varias preguntas sin responder, ya que la mayor parte de la información se refiere a especies no humanas. Una revisión sistemática anterior detectó una heterogeneidad significativa entre los estudios, por lo que se realizó una revisión de alcance para evaluar la viabilidad de una revisión sistemática y un metanálisis actualizados. Este protocolo de revisión general tiene como objetivo evaluar el potencial terapéutico de la modulación del sistema endocannabinoide para el ictus. **Métodos:** Los estudios publicados (todos los tipos de publicación) se recuperarán de Web of Science, PubMed, Scopus, Ovid, EBSCOhost y Google Scholar.

Criterios de elegibilidad: Se considerarán para su inclusión los estudios clínicos o preclínicos que informen sobre los niveles de endocannabinoides o sus efectos, o que informen sobre la administración de moduladores cannabinoides (que estimulen o inhiban su síntesis o metabolismo, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos) en pacientes o modelos de ictus. Se excluirán los estudios escritos en idiomas diferentes al español o inglés que no hayan podido ser traducidos adecuadamente o cuyos archivos de texto completo no hayan podido ser recuperados. Gráficos de datos: Los resultados se resumirán en forma de tabla. Este protocolo cumple con PRISMA-P.

Palabras clave: Fitocannabinoide, Endocannabinoide, Accidente cerebrovascular, Isquemia, Oclusión arterial

Introducción

Panorama del uso de Cannabis spp

En los últimos años, la investigación médica ha profundizado en el uso de la marihuana por los posibles efectos terapéuticos derivados de su contenido en cannabinoides (CB). En Estados Unidos, un total de 47 estados habían permitido el uso medicinal del *Cannabis spp* a finales de 2020;¹ no obstante, la aplicación de Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) está limitada para algunas afecciones médicas como el cáncer terminal, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, los trastornos convulsivos, la enfermedad de Crohn, las enfermedades mitocondriales, la enfermedad de Parkinson y la anemia falciforme,¹ entre otras.

El *Cannabis spp* sigue siendo la droga más consumida en todo el mundo. La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito estima que casi el 4 % de la población mundial de entre 15 y 64 años consumió *Cannabis spp* al menos una vez en 2019, casi 200 millones de personas.¹ Además, los cannabinoides sintéticos (ya sea uno de ellos o su mezcla) también se utilizan con fines recreativos.²

Ictus

Cada año, unas 795.000 personas sufren un ictus nuevo o recurrente. Aproximadamente 610.000 de ellos son primeros ataques y 185.000 son ataques recurrentes. Entre los principales tipos de ictus, aproximadamente el 87% son isquémicos, el 10% son hemorragias intracraneales (HIC) y el 3% son hemorragias subaracnoideas (HSA).³



El ictus es una de las principales causas de discapacidad grave a largo plazo en Estados Unidos. Alrededor del 3% de los varones y el 2% de las mujeres declararon haber sufrido una discapacidad a causa de un ictus. Además, se prevé que los costes médicos directos totales relacionados con el ictus se multipliquen por más de 2 entre 2015 y 2035, pasando de 36.700 millones de dólares a 94.300 millones, y que gran parte de esos costes se deriven de las personas ≥ 80 años de edad.⁴

El enfoque terapéutico actual para el ictus isquémico agudo incluye la trombólisis y la trombectomía mecánica. Sin embargo, actualmente no existen opciones de tratamiento neuroprotectoras que mejoren los resultados neurológicos tras un ictus isquémico. Además, algunos pacientes experimentan una reducción de la calidad de vida tras el ictus, que puede estar relacionada con cierto grado de discapacidad, alteraciones del habla, deterioro cognitivo y disminución del estado de ánimo, entre otras secuelas.⁵

El sistema endocannabinoide (SCE), integrado por ligandos endógenos, receptores cannabinoides y enzimas degradadoras, se ha propuesto como una importante diana farmacológica en varias enfermedades neurológicas.⁶

El potencial de los cannabinoides en la terapéutica del ictus

El efecto del consumo de *Cannabis spp* sobre la incidencia de accidentes cerebrovasculares no está claro.⁷ Según algunos estudios⁸ su consumo no se asocia con una mayor incidencia de ictus, aunque estos resultados pueden ser cuestionables.⁹ Tampoco se ha encontrado relación entre su consumo y resultados negativos en pacientes con HSA. Sin embargo, la incidencia de algunas complicaciones puede ser mayor en los consumidores de *Cannabis spp* tratados por vía endovascular.¹⁰

El ictus puede producirse en jóvenes consumidores de *Cannabis spp* que no presentan factores de riesgo cardiovascular.⁹ Además, el 80% de los pacientes con un consumo problemático de *Cannabis spp* pueden desarrollar depresión post-ictus.¹¹ Por el contrario, el consumo de cannabinoides sintéticos puede provocar algunos síntomas neurológicos, como somnolencia, parestesia, vértigo, retraso psicomotor, convulsiones, comportamiento agresivo y rabiomíolisis, pero no se asocia a ictus.²

La relación entre el mecanismo de acción del *Cannabis spp* y sus efectos adversos sigue sin estar clara. Numerosas pruebas sugieren que el consumo crónico de *Cannabis spp*, especialmente durante la adolescencia, se asocia con el desarrollo posterior

de esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, como depresión, trastorno bipolar (manía), trastornos de ansiedad y trastorno antisocial de la personalidad.¹² Existen pocos datos sobre la seguridad de los CB en humanos y ninguno en la población de pacientes con accidentes cerebrovasculares.

Algunos componentes del SCE se alteran tras un ictus isquémico. Por ejemplo, la expresión de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 aumenta en el cerebro de las ratas tras una isquemia cerebral, lo que indica que el SCE puede desempeñar un papel importante en la respuesta endógena al ictus.¹³ Actualmente se está probando una formulación de THC:CBD en ensayos clínicos controlados para mejorar la espasticidad tras un ictus,¹⁴ que también puede ser beneficiosa para el dolor posterior al ictus, según un caso clínico.¹⁵

Los cannabinoides pueden ejercer efectos neuroprotectores,¹⁶ como han informado algunos estudios, en su mayoría preclínicos. Se ha informado de que los ligandos del receptor CB (endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos) reducen el volumen del infarto tras una isquemia transitoria o permanente tanto en ratas como en ratones. Sin embargo, el efecto en primates no humanos no fue significativo.¹³ También se ha demostrado que el CBD redujo el tamaño del infarto en un modelo de isquemia/reperfusión en roedores.¹⁷ Según otros estudios, también se observó una mejora del resultado neurológico (pero no de la supervivencia).¹³

Algunos estudios sugieren que la activación del receptor CB1 desencadena un efecto neuroprotector, mientras que la del receptor CB2 es neuromoduladora, aunque esta conclusión podría ser discutida. Además, el uso de ligandos del receptor CB1 es controvertido debido a sus propiedades psicotrópicas¹⁶. También se ha informado de que la supresión del receptor CB1 aumenta el tamaño del infarto, la excitotoxicidad y los déficits neurológicos en modelos de isquemia.¹⁸

Otras pruebas sugieren que los ligandos CB2 carecen de algunos efectos secundarios mediados por CB1 y pueden ser neuroprotectores en modelos de ictus y otras enfermedades. El JWH133, un agonista sintético del receptor CB2, reduce el tamaño del infarto, los neutrófilos infiltrados, la actividad mieloperoxidasa, la secreción de citocinas inflamatorias, la expresión de óxido nítrico sintasa inducible y los déficits motores en modelos de isquemia transitoria o permanente.¹⁶ Esta sustancia disminuye la liberación de glutamato, previniendo la excitotoxicidad. Además, reduce el edema cerebral y el daño de la barrera hematoencefálica en modelos de ictus hemorrágico.¹⁶

La palmitoiletanolamida, un cannabimimético endógeno, reduce el tamaño del infarto y la pérdida de neuronas al disminuir la respuesta inflamatoria a la anoxia tras la isquemia-reperusión en modelos experimentales.¹⁹ Además, los niveles sanguíneos de esta sustancia se correlacionan con los déficits neurológicos tras el ictus en humanos.¹⁹ Algunos estudios sugieren que su administración mejora la cognición y la espasticidad en pacientes con ictus;¹⁹ estos efectos pueden estar mediados en parte por los receptores activados por el proliferador de peroxisomas,²⁰ que pueden modular la actividad del receptor CB1²¹.

Algunos cannabinoides sintéticos (por ejemplo, HU-211) siguen siendo eficaces cuando se administran varias horas después del inicio del ictus.¹³ Por otra parte, el efecto del antagonismo del receptor CB en el ictus sigue sin estar claro.¹³

Aunque muchos estudios describen los beneficios de la administración de cannabinoides para el ictus experimental, algunas preguntas siguen sin respuesta, ya que la mayoría de los resultados se observaron en especies no humanas. Esta revisión exhaustiva tiene como objetivo analizar las pruebas disponibles del potencial terapéutico de los endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos, así como sus efectos secundarios, posible impacto en los costes económicos y calidad de vida, en pacientes con ictus.

Justificación del estudio

El potencial neuroprotector de los cannabinoides para el ictus se ha descrito recientemente en una revisión narrativa,¹⁶ pero no se aplicó ningún enfoque sistemático. Además, en 2015 se publicó una revisión sistemática y un metanálisis del efecto de los cannabinoides en el ictus experimental, basado en 111 informes recuperados de cuatro bases de datos, excluidos los estudios en humanos.¹³ También se informó de una revisión sistemática de los cannabinoides sintéticos,² sin embargo, no evaluó su papel en el ictus.

Es valioso realizar un protocolo de revisión exhaustiva de las pruebas clínicas y preclínicas actuales sobre el uso de CB naturales y sintéticos en el ictus, utilizando una estrategia de búsqueda más exhaustiva y actualizada. Una revisión sistemática previa detectó una heterogeneidad significativa entre los estudios,¹³ por lo tanto, es necesaria una revisión general para evaluar la viabilidad de realizar una revisión sistemática y un metanálisis actualizados.

Métodos

Desarrollo de protocolos

Esta metodología se basa en un protocolo anterior,²² pero no es una actualización de ninguna revisión anterior. Tras elaborar

la pregunta de investigación, se utilizó una herramienta en línea para definir el tipo de revisión más apropiado, como se informó anteriormente,²³ que fue la revisión de alcance (<https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=5413&code=GAKWQRoevx>).

Se consultaron el Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas (PROSPERO), la Clinical Online Network of Evidence for Care and Therapeutics (JBI CONECT+) y el Open Science Framework (OSF) para identificar protocolos en curso de revisiones sistemáticas o de alcance relacionados con nuestra pregunta principal de investigación (17 de julio de 2021), pero no se encontraron registros relevantes.

Este protocolo fue redactado por el equipo de investigación y revisado cuando fue necesario. Los materiales de apoyo (listas de verificación y formularios) están disponibles a través del OSF (https://osf.io/8erk4/?view_only=142c7bd4f3b84f51bef04eab1baaab58) como se informó anteriormente²⁴ (fecha de registro 16 de noviembre de 2021; última actualización 17 de febrero, 2022).

Nuestro equipo de investigación está compuesto por especialistas con diferentes perfiles: clínico, preclínico y socio-médico. Este protocolo cumple con el Manual de Síntesis de la Evidencia del JBI25 y los Elementos de Información Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis (PRISMA 202026), complementado con las extensiones PRISMA para resúmenes (PRISMA-A27), protocolos (PRISMA-P28), estrategias de búsqueda (PRISMA-S29) y revisiones de alcance (PRISMA-Scr30). Estas directrices se aplicaron en la medida de lo posible en este protocolo de revisión del alcance.

Objetivos

El objetivo primario de este estudio es evaluar el potencial terapéutico de la modulación del SCE para el ictus. Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Evaluar el potencial terapéutico de los endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos para el ictus.
- Describir las posibles interacciones entre endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos con los tratamientos convencionales para el ictus.
- Describir los posibles efectos secundarios de los fitocannabinoides o de los cannabinoides sintéticos.
- Estimar el posible coste económico del tratamiento basado en cannabinoides para pacientes con ictus.
- Estimar el posible impacto de los endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos en la calidad de vida de los pacientes con ictus.

Las preguntas de investigación³¹ para esta revisión se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Preguntas de investigación para esta revisión sistemática.

Tipo de pregunta	Marco	Descripción
Cuestión principal de la investigación	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Cuál es el potencial terapéutico (Co) de la modulación del sistema endocannabinoide (Co) en pacientes con ictus (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 1	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Cuál es el potencial terapéutico (Co) de los endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos (Co) en pacientes con ictus (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 2	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Existe alguna interacción entre (Co) endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos con el tratamiento convencional (Co) para pacientes con ictus (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 3	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Cuáles son los posibles efectos secundarios (Co) de los fitocannabinoides o los cannabinoides sintéticos (Co) en pacientes con ictus (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 4	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Cuál podría ser el coste económico (Co) del tratamiento basado en cannabinoides (Co) en pacientes con ictus (Pop)?
Pregunta de investigación secundaria 5	Marco CoCoPop (Condición, Contexto, Población)	¿Cuál es el efecto (Co) de los endocannabinoides, fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos sobre las medidas de calidad de vida (Co) en pacientes con ictus (Pop)?

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue creada por un investigador capacitado y fue revisada por pares utilizando la Revisión por pares de estrategias de búsqueda electrónica de PRESS: Declaración de directrices de 2015.³² Los estudios publicados (todos los tipos de publicación) se recuperarán de Web of Science (Clarivate), Medline (PubMed), Scopus, Ovid y EBSCOhost (Academic Search Ultimate), desde el inicio de la base de datos hasta la actualidad. Además, los 100 primeros resultados de Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), ordenados por relevancia sin citas, se recuperarán²⁴ utilizando Publish or Perish.³³

Las bases de datos que se consultarán, sus proveedores y las fechas de cobertura figuran en el apéndice A (https://osf.io/8erk4/?view_only=142c7bd4f3b84f51bef04eab1baaab58). En caso necesario, se contactará con los autores. También se tendrán en cuenta las colecciones de los autores del presente manuscrito. No se consultarán fuentes adicionales. No se aplicarán límites ni filtros.

Los algoritmos de búsqueda se elaboraron utilizando una herramienta en línea y están a disposición del público (<https://>

app.2dsearch.com/new-query/612a734d758bc70004e35990). Estos algoritmos se ajustaron cuando fue necesario para cada base de datos, durante el análisis línea por línea descrito en el Apéndice B. (https://osf.io/8erk4/?view_only=142c7bd4f3b84f51bef04eab1baaab58).

Los artículos escritos en idiomas distintos del inglés y el español se incluirán si se traducen adecuadamente mediante Google Translate³⁴ y/o DeepL, o si se encuentran traducciones apropiadas.³⁵ La literatura gris se consultará a través del Conference Proceedings Citation Index- Science (Web of Science Core Collection) y OpenDissertations (EBSCOhost).

Selección de estudios

Las referencias recuperadas se deduplicarán utilizando el algoritmo por defecto de Rayyan QCRI, complementado con Zotero y Endnote. Los duplicados se confirmarán manualmente y se eliminarán.³⁶

Dos investigadores independientes evaluarán la elegibilidad de todas las referencias utilizando Sysrev según criterios predefinidos. Un tercer investigador resolverá las discrepancias. La fiabilidad entre evaluadores se calculará mediante la herramienta de concordancia de Sysrev.³⁷ Se realizarán dos fases de cribado: Título/resumen y texto completo; cada etapa se someterá a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios.^{25,38}

Los estudios seleccionados se recuperarán utilizando la base de datos Retraction Watch (<http://retractiondatabase.org/>) para identificar los estudios retractados, que serán eliminados. Transcurridos doce meses, se volverá a realizar la búsqueda para identificar estudios recientes para su posible inclusión. Los resultados de la estrategia de búsqueda se describirán en un diagrama de flujo PRISMA.

Criterios de admisibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos o preclínicos que informen de los niveles de endocannabinoides en cualquier muestra biológica evaluados por cualquier método bioquímico o de imagen, en pacientes con ictus o modelos experimentales.
- Estudios clínicos o preclínicos que informen de la administración de moduladores endocannabinoides (estimulando o inhibiendo su síntesis o metabolismo, cualquier tratamiento farmacológico) en pacientes con ictus o modelos experimentales.
- Estudios clínicos o preclínicos que informen del efecto de fitocannabinoides o cannabinoides sintéticos (cualquier

tratamiento farmacológico) en pacientes con ictus o modelos experimentales.

- Estudios clínicos o preclínicos que demuestren un efecto del ictus sobre los niveles de endocannabinoides en la sangre y/o el cerebro de pacientes o animales de experimentación.
- Como se informó anteriormente³⁹ no se requerirán criterios diagnósticos específicos para el ictus si los estudios describen que su población presenta esta afección.
- El análisis no se limitará a un entorno clínico. Se tendrán en cuenta todos los estudios cuantitativos, cualitativos o de métodos mixtos.

Crterios de exclusión

Estudios escritos en idiomas distintos del español o el inglés que no hayan podido traducirse adecuadamente mediante Google Translate y/o DeepL.

Estudios cuyos archivos de texto completo no pudieron recuperarse.

Los criterios de elegibilidad pueden ajustarse durante el proceso de selección, como se ha informado anteriormente.²⁴ Los ajustes se aplicarán a todos los estudios y se informará en consecuencia.

Gráficos de datos

Las variables de los gráficos incluyen la edad [años (humanos), peso corporal o meses (animales de experimentación), sexo (masculino/femenino), clase de cannabinoide (fito-, endo-, sintético), dosis, duración del tratamiento, tipo de estudio (estudio clínico, modelo experimental o estudio teórico), especies analizadas y sus respectivas cepas y/o modificaciones genéticas (cultivo celular, roedores, primates no humanos), tipo de ictus (isquémico, hemorrágico, otro), estadio de la enfermedad, efecto terapéutico (supervivencia, déficit neurológico, tamaño del infarto), mecanismos fisiopatológicos (estrés oxidativo, muerte celular, excitotoxicidad), interacción con el tratamiento convencional (presente, ausente), efectos secundarios de los cannabinoides, comorbilidades de los pacientes, medidas de calidad de vida. Sólo los estudios de investigación originales son elegibles para estos métodos de registro. Los efectos terapéuticos son el objetivo principal de esta revisión. No se extraerán datos de las cifras.

Los datos se comunicarán en las unidades de su informe original; no se aplicarán conversiones. No se tendrá en cuenta la información poco clara. Dos investigadores independientes extraerán los datos utilizando Sysrev; un tercer investigador

resolverá las discrepancias. La fiabilidad entre evaluadores se calculará mediante la herramienta de concordancia de Sysrev.³⁷ Este proceso se someterá a una prueba piloto con una muestra aleatoria de 25-50 estudios.^{25,38}

Síntesis de datos

Todos los estudios son elegibles para la síntesis narrativa. Los resultados se resumirán en tablas. Los estudios clínicos y preclínicos se analizarán por separado, pero pueden discutirse conjuntamente. Los estudios preclínicos se analizarán por tipo de estudio (cultivo celular, modelos de roedores, primates no humanos). No se aplicará ninguna síntesis estadística.

Puntos fuertes y limitaciones

Esta revisión exhaustiva proporcionará una perspectiva integradora del potencial terapéutico de los cannabinoides para el ictus basada en estudios clínicos y preclínicos. Asimismo, se incluirán los posibles efectos secundarios de este tratamiento para determinar una recomendación objetiva para su uso. Por último, se incluirán - cuando sea posible - los costes de los tratamientos actuales para esta enfermedad, con el fin de evaluar su posible aplicación general.

A diferencia de otros protocolos,²⁴ nuestra pregunta de investigación se ajusta a un marco sistemático que también respalda nuestra estrategia de búsqueda, que fue revisada por pares. Se hará un esfuerzo por incluir artículos escritos en cualquier idioma. El grupo de investigación multidisciplinar aporta perspectivas complementarias. Este protocolo cumple con varias directrices, no sólo para revisiones de alcance (PRISMA-Scr, JBI Manual for Evidence Synthesis) sino también para revisiones sistemáticas (PRISMA 2020, PRISMA-P, PRISMA-S, PRISMA-A).

Sólo se presentará un análisis narrativo de las pruebas. No se considerará ningún análisis de riesgo de sesgo ni ninguna evaluación de la certeza de la evidencia. La heterogeneidad de los estudios incluidos permite un análisis exhaustivo del tema de investigación. Sin embargo, esto podría suponer una limitación, ya que podría impedir realizar una revisión sistemática de la intervención o un metaanálisis.

Contribuciones de los autores

I.P.N. aportó su experiencia metodológica, contribuyó al diseño de la metodología del protocolo (incluida la estrategia de búsqueda), coordinó las contribuciones de los coautores, corrigió y aprobó el borrador final, implementará las modificaciones del protocolo si fuera necesario y es el garante de la revisión. R.M. y M.D.E. aportaron su experiencia

temática, el diseño de la metodología del protocolo (incluida la estrategia de búsqueda), y corrigieron y aprobaron el borrador final. H.S. aportó su experiencia metodológica, contribuyó al diseño de la metodología del protocolo (incluida la revisión por pares de la estrategia de búsqueda), y corrigió y aprobó el borrador final. M.Z. aportó su experiencia en el tema, contribuyó al diseño de la metodología del protocolo y revisó y aprobó el borrador final. C.R. aportó su experiencia en el tema, contribuyó a la supervisión del equipo de revisión y aprobó la metodología del protocolo y el borrador final.

Conflictos de intereses

I.P.N. es editor de Archivos de Neurociencias.

Financiación

Este protocolo no recibió financiación de ninguna entidad académica o gubernamental.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Ana Paulina Murillo López su contribución al desarrollo del protocolo.

References

- United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2021. United Nations publication, Sales No. E.21.XI.8; 2021. doi: [10.18356/9789210058032](https://doi.org/10.18356/9789210058032)
- Tournebize J, Gibaja V, Kahn JP. Acute effects of synthetic cannabinoids: Update 2015. *Subst Abus.* 2017;38(3):344-66.
- Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association. *Circulation.* 2021;143(8):e254-e743. doi: [10.1161/CIR.0000000000000950](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950)
- Nelson S, Whitsel L, Khavjou O, Phelps D, Leib A. Projections of cardiovascular disease prevalence and costs: 2015–2035. *RTI International*; 2016.
- Stewart C, Subbarayan S, Paton P, Gemmell E, Abraha I, Myint PK, et al. Non-pharmacological interventions for the improvement of post-stroke quality of life amongst older stroke survivors: a systematic review of systematic reviews. *Eur Geriatr Med.* 2019;10(3):359-86. doi: [10.1007/s41999-019-00180-6](https://doi.org/10.1007/s41999-019-00180-6)
- Zarruk JG, Fernández-López D, García-Yébenes I, García-Gutiérrez MS, Vivancos J, Nombela F, et al. Cannabinoid type 2 receptor activation downregulates stroke-induced classic and alternative brain macrophage/microglial activation concomitant to neuroprotection. *Stroke.* 2012;43(1):211-9. doi: [10.1161/STROKEAHA.111.631044](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.631044)
- Jouanjus E, Raymond V, Lapeyre-Mestre M, Wolff V. What is the current knowledge about the cardiovascular risk for users of cannabis-based products? A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(6):26. doi: [10.1007/s11883-017-0663-0](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0663-0)
- Yoo SGK, Seth M, Vaduganathan M, Ruwende C, Karve M, Shah I, et al. Marijuana use and in-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention in Michigan, United States. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14(16):1757-67. doi: [10.1016/j.jcin.2021.06.036](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2021.06.036)
- Gómez Ochoa SA. Stroke and cannabis use in patients with no cardiovascular risk factors: a systematic review of case reports. *Neurologia (Engl Ed).* 2021;36(3):222-8. doi: [10.1016/j.nrl.2017.09.016](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.016)
- Chiu RG, Fuentes AM, Patil SN, Chiu R, McGuire LS, Mehta AI. Cannabis abuse and perioperative complications after treatment of intracranial aneurysms: A nationwide analysis. *World Neurosurg.* 2022 Feb;158:e184-e195. doi: [10.1016/j.wneu.2021.10.156](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.10.156)
- Rabat Y, Sibon I, Berthoz S. Implication of problematic substance use in poststroke depression: An hospital-based study. *Sci Rep.* 2021;11(1):13324. doi: [10.1038/s41598-021-92639-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-92639-5)
- Gorelick DA, Hermann R. Cannabis use and disorder: Epidemiology, comorbidity, health consequences, and medico-legal status. *UpToDate.* 2020; 20172-150:1-36.
- England TJ, Hind WH, Rasid NA, O'Sullivan SE. Cannabinoids in experimental stroke: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015;35(3):348-58. doi: [10.1038/jcbfm.2014.218](https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.218)
- Marinelli L, Balestrino M, Mori L, Puce L, Rosa GM, Giorello L, et al. A randomised controlled cross-over double-blind pilot study protocol on THC: CBD oromucosal spray efficacy as an add-on therapy for post-stroke spasticity. *BMJ open.* 2017;7(9):e016843. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-016843](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016843)
- Moser U. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol as an oromucosal spray in a 1:1 ratio: a therapeutic option for patients with central post-stroke pain syndrome. *BMJ Case Reports CP.* 2021;14(7):e243072. doi: [10.1136/bcr-2021-243072](https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243072)
- Hashiesh HM, Jha NK, Sharma C, Gupta PK, Jha SK, Patil CR, et al. Pharmacological potential of JWH133, a cannabinoid type 2 receptor agonist in neurodegenerative, neurodevelopmental and neuropsychiatric diseases. *Eur J Pharmacol.* 2021;909:174398.
- Sultan SR, Millar SA, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review and meta-analysis of the haemodynamic effects of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:81. doi: [10.3389/fphar.2017.00081](https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00081)
- Wang LN, Xing MD, Qu WT, Wang CB, Liu ZQ, Han J, et al. Impaired vessel relaxation response and increased infarct size in smooth muscle cannabinoid receptor 1 knockout mice. *Microvasc Res.* 2022;139:104263. doi: [10.1016/j.mvr.2021.104263](https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104263)
- Davis MP, Behm B, Mehta Z, Fernandez C. The Potential Benefits of Palmitoylethanolamide in Palliation: A Qualitative Systematic Review. *Am J Hosp Palliat Care.* 2019;36(12):1134-54. doi: [10.1177/1049909119850807](https://doi.org/10.1177/1049909119850807)

20. Annunziata C, Pirozzi C, Lama A, Senzacqua M, Comella F, Bordin A, et al. Palmitoylethanolamide promotes white-to-beige conversion and metabolic reprogramming of adipocytes: Contribution of PPAR- α . *Pharmaceutics*. 2022;14(2):338. doi: [10.3390/pharmaceutics14020338](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020338)
21. Azar S, Udi S, Drori A, Hadar R, Nemirovski A, Vemuri KV, et al. Reversal of diet-induced hepatic steatosis by peripheral CB1 receptor blockade in mice is p53/miRNA-22/SIRT1/PPAR α dependent. *Mol Metab*. 2020;42:101087.
22. Pérez-Neri I, Diéguez-Campaa CE, Sandoval H, Chávez VA, Castro-Martínez E, Ríos C. Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol. *Arch Neurocienc*. 2022;27(2):39-46. doi: [10.31157/an.v27i2.331](https://doi.org/10.31157/an.v27i2.331)
23. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's disease in Romania: A scoping review protocol. *Brain Sci*. 2021;11(2):251.
24. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704. doi: [10.1136/bmjopen-2020-038704](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038704).
25. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
26. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. doi: [10.1136/bmj.n160](https://doi.org/10.1136/bmj.n160)
27. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419. doi: [10.1371/journal.pmed.1001419](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001419)
28. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647. doi: [10.1136/bmj.g7647](https://doi.org/10.1136/bmj.g7647)
29. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):39. doi: [10.1186/s13643-020-01542-z](https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z).
30. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi: [10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850)
31. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147-53. doi: [10.1097/XEB.0000000000000054](https://doi.org/10.1097/XEB.0000000000000054)
32. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-6. doi: [10.1016/j.jclinepi.2016.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021)
33. Bramer WM, de Jonge GB. Improving efficiency and confidence in systematic literature searching. Workshop given at International Congress of Medical Librarianship (ICML) & European Association for Health Information and Libraries (EAHIL). Dublin; 2017:1-16.
34. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID -19. *Clin Exp Optom*. 2020;103(4):418-44. doi: [10.1111/cxo.13088](https://doi.org/10.1111/cxo.13088)
35. Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Therapeutic potential of ultrasound neuromodulation in decreasing neuropathic pain: Clinical and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(3):334-48. doi: [10.2174/1570159X18666200720175253](https://doi.org/10.2174/1570159X18666200720175253)
36. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev*. 2021;10(1):38. doi: [10.1186/s13643-021-01583-y](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01583-y)
37. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR platform for data curation and systematic evidence review. *Front Artif Intell*. 2021;4:685298. doi: [10.3389/frai.2021.685298](https://doi.org/10.3389/frai.2021.685298)
38. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13-22. doi: [10.1016/j.jclinepi.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.10.007)
39. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JBIM Evidence Synthesis*. 2020;18(4):832-40. doi: [10.11124/JBISRIR-D-19-00068](https://doi.org/10.11124/JBISRIR-D-19-00068)