



UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DR. WILLIAM C. GORGAS

**“Revisión sistemática sobre los mecanismos farmacológicos
de los cannabinoides en el cáncer pulmonar”**

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar
por el título de Licenciatura en Farmacia en la
Universidad Latina de Panamá

Víctor López
4-815-411

Profesor asesor:
Mgter: Nereida Quintero de Velasco

Chiriquí, 2026

Agradecimiento

A la Universidad Latina de Panamá, por abrirme sus puertas y por formarme a nivel profesional.

A mi familia, por el apoyo y la motivación brindada en este proceso.

A todas y cada una de las personas, que de alguna manera aportaron para el cumplimiento de esta meta.

A mis profesores, por compartir sus saberes.

Índice general

Agradecimientos	ii
Índice general	iii
Índice de tablas.....	v
Índice de figuras	vi
Resumen	vii
Abstract	viii
Introducción	9
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	11
1.1 Planteamiento del problema	11
1.2. Objetivos de la investigación	15
1.2.1 Objetivo general	15
1.2.2 Objetivos específicos	15
1.3 Justificación	16
1.4. Línea de investigación a la que pertenece el estudio	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	18
2.1. Antecedentes investigativos	18
2.2. Bases Teóricas	21
2.2.1. Cannabis	

21	
2.2.2. Uso medicinal del cannabidiol.....	21
2.2.3. Uso de cannabidiol en cáncer	23
2.2.4. Cáncer de pulmón	23
2.2.4.1. Factores de riesgo	25
2.2.4.2. Manifestaciones clínicas	26
2.2.4.3. Estadificación del cáncer de pulmón	26
2.2.4.4. Tratamiento del cáncer	27
2.2.5. Términos relacionados	29
2.3. Variables de la investigación	30
2.3.1 Variables bibliométricas	30
2.3.2 Variables de contenido	31
2.3.2.1 Definición conceptual y operacional de las variables	31
2.3.2.2. Mapa de variables	32
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	33
3.1. Tipo y diseño de la investigación	33
3.4. Procedimiento de recuperación de la información y fuentes documentales	33
3.5. Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados	33
CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	35
4.1. Resultados de la búsqueda y selección de documentos	35
3.2. Búsqueda bibliográfica	33
3.3. Criterios de selección.....	33

3.3.1. Criterios de inclusión	33
3.3.2. Criterios de exclusión	33
4.1.1. Estudios seleccionados	37
4.1.2. Características de los estudios incluidos	37
4.2. Análisis de la información y discusión	53
Conclusiones	57
Recomendaciones	59
Referencias Bibliográficas	60
Anexos	67

Índice de tablas

Tabla	Descripción	Pág.
Tabla 1	Factores de riesgo para cáncer de pulmón	24
Tabla 2	Etapas del cáncer de pulmón	26
Tabla 3	Análisis bibliométrico	30
Tabla 4	Artículos incluidos en la revisión bibliográfica	37
Tabla 5	Características de los estudios	44

Índice de figuras

Figura	Descripción	Pág.
Figura 1	Cáncer de pulmón en Panamá 2015 – 2025	12
Figura 2	Tasas de las principales defunciones de tumores malignos, según sitio anatómico, por año de ocurrencia:	13
	2019 -2023	
Figura 3	Clasificación del cáncer de pulmón	24
Figura 4	Diagrama PRISMA	36

Resumen

El cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes a nivel mundial y su tasa de supervivencia es baja aun con los tratamientos establecidos, en vista de esto se ha implicado a los cannabinoides como opción terapéutica para su abordaje, siendo un área en estudio que ha sido abordada mediante la presente investigación consistente en una revisión sistemática con el objetivo de analizar la literatura científica disponible sobre los mecanismos farmacológicos mediante los cuales los cannabinoides modulan la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón. La investigación es descriptiva, cualitativa con diseño documental de revisión sistemática. Se incluyeron 25 artículos científicos publicados de 2014 a 2021 a partir de las palabras claves y operadores booleanos en las bases de datos de Google Scholar, Science Direct, Redalyc, Scielo y Crochane. Los resultados demuestran que el cannabidiol (CBD), ejercen un control multifactorial sobre la progresión tumoral a través de mecanismos moleculares complejos relacionados con la apoptosis, la reversión de la transición epitelialmesenquimal (TEM) y la interacción con los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), además presenta sinergismo con medicamentos antineoplásicos, mientras que otros estudios evidencian interacción con la inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunitario como el pembrolizumab), también se ha conjugado con nanotecnología mejorando su biodisponibilidad, sin embargo, las limitantes se relacionan con dosificación y vías de administración. La investigación sobre el tema aún tiene mucho campo que dilucidar pues se requieren estudios más amplios. **Palabras clave:** cannabinoide, cáncer de pulmón, mecanismos farmacológicos

Abstract

Lung cancer is one of the most common cancers worldwide, and its survival rate is low even with established treatments. In light of this, cannabinoids have been implicated as a therapeutic option for its management. This area of study has been addressed through this research, which consists of a systematic review aimed at analyzing the available scientific literature on the pharmacological mechanisms by which cannabinoids modulate therapeutic response in lung cancer. The research is descriptive and qualitative, with a systematic review design. Twenty-five scientific articles published between 2014 and 2021 were included, searched using keywords and Boolean operators in the Google Scholar, ScienceDirect, Redalyc, SciELO, and Crochanet databases. The results demonstrate that cannabidiol (CBD) exerts multifactorial control over tumor progression through complex molecular mechanisms related to apoptosis, reversal of the epithelial-mesenchymal transition (EMT), and interaction with cancer-associated fibroblasts (CAFs). It also exhibits synergism with antineoplastic drugs, while other studies show interaction with immunotherapy (immune checkpoint inhibitors such as pembrolizumab). It has also been combined with nanotechnology, improving its bioavailability. However, limitations are related to dosage and routes of administration. Research on this topic still has much to explore, as more extensive studies are needed.

Keywords: cannabinoid, lung cancer, pharmacological mechanisms

Introducción

El ser humano siempre se ha ocupado de combatir las enfermedades que le aquejan, para lo cual acude a tratamientos que evolucionan al ritmo de la ciencia y que buscan erradicar las causas, las manifestaciones y las consecuencias de las entidades que alteran su salud. Dentro de estas patologías, el cáncer ocupa un lugar preponderante en vista de la amplia morbilidad que significa, por lo que conseguir una cura ha sido un camino complicado.

Al respecto, el cáncer de pulmón representa uno de los más frecuentes y con una de las tasas de supervivencia más bajas a nivel global, situación de la que Panamá no escapa. Dentro de la investigación científica referida a su abordaje terapéutico, se ha presentado en los últimos años una alternativa que estudia el uso de cannabidiol, un cannabinoide derivado de la planta *Cannabis sativa*, dentro de la línea de tratamiento para este flagelo. En este marco la presente revisión sistemática busca investigar y presentar la evidencia científica actualizada acerca del estado del arte de este tema, abordando sus bases farmacológicas, mecanismos de acción, fortalezas y debilidades, así como la evolución en este proceso investigativo, atendiendo al siguiente esquema:

El capítulo I aborda la presentación de la problemática desde lo general a lo local, los objetivos que se desean alcanzar, así como la justificación y línea de investigación a la que se atiende.

En el capítulo II se desarrolla el marco teórico, encontrando las investigaciones previas y los referentes teóricos que respaldan su contenido en relación a las variables de estudio.

El capítulo III contiene el tipo y diseño de investigación, la búsqueda bibliográfica, los criterios de selección utilizados para limitar la búsqueda, el proceso de recuperación de la información, fuentes y evaluación de la calidad de los artículos seleccionados.

El capítulo IV presenta los resultados de la búsqueda, la selección de documentos y las características de los estudios incluidos y sus respectivos análisis. Finalmente, se presentan las conclusiones y recomendaciones de los autores.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

El cáncer de pulmón continúa siendo uno de los tipos de cáncer más prevalentes y mortales en el mundo entero, con un alto impacto a nivel mundial. A pesar de que se han progresado en la identificación precoz y en el desarrollo de tratamientos dirigidos e inmunoterapias, las cifras de supervivencia para los enfermos con enfermedad avanzada continúan siendo escasas. De acuerdo con la base de datos GLOBOCAN 2020, el cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado a nivel global. Se estima que hay 2.2 millones de nuevos casos (representando un 11.4% del total) y 1.8 millones de muertes (equivalente al 18.0% del total) cada año debido a esta enfermedad.

Para el entorno latinoamericano y caribeño esta situación se ve agravada por elementos como el envejecimiento poblacional, cambios en estilos de vida, y desigualdades en el acceso a la atención médica, que pronostican un aumento significativo en la incidencia y mortalidad por cáncer en los próximos años. Se estima que, en la región de Sudamérica y el Caribe, los casos nuevos pasarán de 1.4 millones en 2018 a 2.5 millones, lo que representa un aumento del 78 %. Se espera que Centroamérica experimente el mayor incremento porcentual (90,5 %) (Matos et al, 2024).

De acuerdo con las estadísticas del MINSA, en Panamá, el cáncer de pulmón representa el 5% del total de casos de cáncer durante el periodo 2015-2020, con una tendencia al aumento durante este último año, como puede apreciarse en la siguiente gráfica:

Figura 1. *Cáncer de pulmón en Panamá 2015 – 2025*

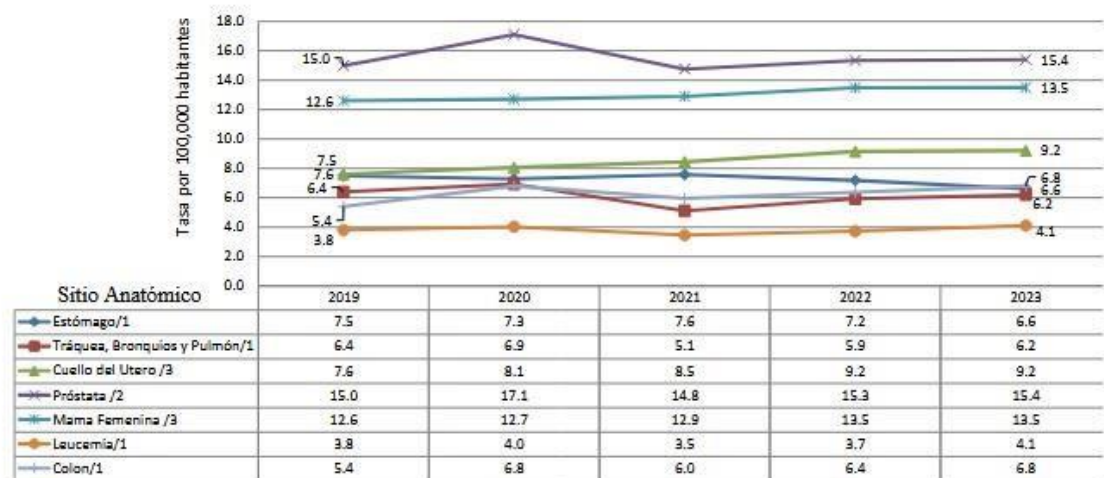


Fuente: MINSA, 2021.

Del mismo modo, para este período, el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón registró entre 87 y 127 defunciones prematuras anuales en Panamá, ubicándose de forma constante entre los principales sitios anatómicos responsables de mortalidad prematura por cáncer y confirmando su relevancia epidemiológica en el país (MINSA, 2021).

Para el año 2023, según el Programa del Registro Nacional del Cáncer de Panamá (RNCP) del Ministerio de Salud, se reportaron 543 casos de cáncer de pulmón en el país, de los cuales 320 fueron personas del sexo masculino y el restante 223 al sexo femenino, con una tasa de defunción de 6.2 (MINSA, 2025).

Figura 2. *Tasas de las principales defunciones de tumores malignos, según sitio anatómico, por año de ocurrencia: 2019 -2023*



Fuente: Departamento de Registros y Estadísticas de Salud, Dirección de Planificación de Salud, Ministerio de Salud, 2025.

Como puede apreciarse este tipo de cáncer se presenta como un problema de salud pública, que continúa siendo epicentro de acciones dirigidas a su prevención y abordaje terapéutico alrededor del mundo. Aunque existen numerosas opciones terapéuticas, el pronóstico del cáncer de pulmón sigue siendo desalentador. Esta enfermedad ha sido tratada tradicionalmente con quimioterapia, radioterapia y cirugía, las cuales se asocian con efectos adversos graves, una eficacia limitada a largo plazo y una frecuente resistencia en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (Esmaeli y Dehghanpour, 2025).

En los últimos años, la aplicación de nuevos fármacos antitumorales se ha centrado en la sustitución de los quimioterapéuticos convencionales por compuestos derivados de productos naturales. El cannabidiol (CBD) es uno de los 113 cannabinoides derivados de la planta Cannabis sativa y se caracteriza por una función biológica compleja y poco conocida. A diferencia del otro cannabinoide más abundante en Cannabis sativa, el tetrahidrocannabinol, el cannabidiol presenta baja afinidad por los receptores endocannabinoides y su actividad no parece depender del sistema endocannabinoide. El cannabidiol se utiliza en el tratamiento de numerosas enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer (Torodova et al, 2021)

En el ámbito oncológico, los cannabinoides se han empleado principalmente para el manejo de síntomas como el dolor, la anorexia, las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, la neuropatía periférica y el insomnio, con resultados variables y una evidencia que, si bien creciente, todavía se considera limitada en calidad y consistencia (Da silva et al, s.f). La revisión Cochrane sobre medicamentos basados en cannabis y cannabis medicinal para el dolor en adultos con cáncer concluyó que los preparados cannabinoides (incluyendo THC sintético y combinaciones THC/CBD) ofrecen, en el mejor de los casos, una reducción ligera de la intensidad del dolor, con calidad de evidencia baja a moderada y una frecuencia de efectos adversos (mareo, somnolencia, alteraciones neuropsiquiátricas leves) que obliga a valorar cuidadosamente la relación beneficio-riesgo (Häuser et al., 2023).

Diversos estudios describen múltiples mecanismos mediante los cuales los cannabinoides reducen la viabilidad de las células cancerosas y alteran el microambiente tumoral. Estos incluyen la inducción de apoptosis, estrés oxidativo y daño mitocondrial, la alteración de las vías metabólicas intracelulares en las células cancerosas y su influencia en fibroblastos y leucocitos para detener la angiogénesis, la invasión y la formación de metástasis (Drozd et al, 2022).

Frente a este arsenal investigativo se presenta el panorama del uso del cannabis como la sustancia ilícita más consumida a nivel mundial y suele fumarse en forma de hierba o resina combinada con tabaco. Se ha descrito que el consumo de cannabis fumado, especialmente mezclado con tabaco, duplica el riesgo de carcinogénesis bronquial, y estudios mendelianos han demostrado que la predisposición genética al uso de cannabis se asocia con un incremento del riesgo de carcinoma escamoso de pulmón (Baumeister et al., 2021).

Esto conforma un problema en relación con el empleo de los cannabinoides, dado su implicación sociocultural que le atribuye una distorsión a su imagen como un tratamiento para el cáncer, apoyado en algunos entornos clínicos, en conjunción con una evidencia científica que está dispersa, es heterogénea y a menudo se interpreta

de forma acrítica. De ahí surge la necesidad de realizar una revisión sistemática orientada específicamente a los mecanismos farmacológicos de los cannabinoides en cáncer pulmonar, que permita clarificar alcances, limitaciones y potenciales líneas de investigación futura.

1.2. Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo general

Analizar la literatura científica disponible sobre los mecanismos farmacológicos mediante los cuales los cannabinoides modulan la respuesta terapéutica en el cáncer de pulmón

1.2.2 Objetivos específicos

Sintetizar la evidencia disponible sobre el uso clínico de medicamentos basados en cannabis y cannabis medicinal en pacientes oncológicos

Mostrar los resultados de estudios in vitro e in vivo acerca de los mecanismos de acción de los cannabinoides en el cáncer de pulmón

Identificar y describir las interacciones entre cannabinoides y terapias oncológicas convencionales

1.3 Justificación

Desde el punto de vista sanitario y social, el cáncer de pulmón representa una de las principales causas de muerte prematura, con un impacto considerable en los años de vida perdidos y en los costos directos e indirectos para los sistemas de salud. En Panamá, la morbilidad por esta causa ha mantenido una tendencia al aumento, lo que subraya la necesidad de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces y adaptadas a la realidad nacional.

El desarrollo de esta investigación se torna especialmente relevante en el contexto local, donde el cannabis está rodeado de un halo social difundido donde se entremezcla su uso nocivo e ilegal, con la introducción de su eficacia en el tratamiento del cáncer desde una perspectiva no científica que da lugar a un aumento en el riesgo de efectos nocivos dentro de la población, por lo que se necesita de información sustentada en hechos comprobados que conlleve a establecer parámetros de empleo benéficos para la salud.

En el ámbito clínico, el uso de cannabinoides se ha extendido fundamentalmente para el manejo de dolor crónico y otros síntomas en pacientes oncológicos y no oncológicos, en ocasiones al margen de una regulación clara o de una prescripción basada en guías de práctica clínica, por lo que la información que este trabajo aporta sirve como sustento a los organismos responsables para analizar el estado del arte de este tema en el país y estudiar el diseño de protocolos y normativas destinadas a abordar esta temática.

Del mismo modo, este estudio busca aportar un marco conceptual para estudiantes y profesionales de ciencias de la salud, al integrar conocimientos de farmacología, oncología, inmunología y salud pública, y contribuye a la discusión crítica sobre el lugar que deberían ocupar los cannabinoides en la terapéutica oncológica basada en la evidencia. Sumado a esto, la información contenida es un referente teórico para ampliar los saberes académicos de esta población así como impulsar el desarrollo de investigaciones posteriores acerca de cualquiera de los elementos acá incluidos, lo que contribuye a profundizar sobre un tema poco analizado en el país.

El uso de cannabinoides como terapéutica es un ámbito que aún se encuentra en evolución y ha originado posiciones antagónicas, de allí que sea necesario determinar las características de sus mecanismos implicados en los efectos evidenciados en células tumorales y otros aspectos fisiopatológicos inherentes al cáncer como una contribución al cumulo de conocimientos existentes, siendo una dimensión

escasamente abordada en este país, lo que eleva la relevancia de impulsar su difusión científica.

Un punto importante lo supone, además, la extensión de este conocimiento a los farmacéuticos quienes, a través del contacto directo con los pacientes y familiares, consolidan un puente de transmisión de información adecuada entre la ciencia y la población, sirviendo para educar a los usuarios acerca del uso adecuado de los cannabinoides y debilitar la cultura popular de su uso indiscriminado con la intención de tener una cura para sus dolencias, especialmente del cáncer, que los conduce a empeorar su estado de salud. De esta forma se cumple con el rol de educador que debe caracterizar a esta profesión.

1.4. Línea de investigación a la que pertenece el estudio

El presente estudio de revisión sistemática se enmarca en la línea de investigación denominada “Salud Pública”.

CAPITULO II: MARCO TEORICO

2.1. Antecedentes investigativos

Li et al (2024) dirigieron su investigación a estudiar el efecto del CBD en el enfoque de inmunoterapia con células asesinas inducidas por citoquinas (CIK) utilizando múltiples células de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC) que albergan diversos genotipos.

Los resultados de estos investigadores mostraron varios efectos:

a) El canal de cationes de potencial transitorio de la subfamilia V miembro 2 (TRPV2) se expresó intracelularmente tanto en células de NSCLC como en células de CIK. b) Un efecto sinérgico de CIK combinado con CBD resultó en un aumento significativo en la lisis tumoral y la producción de Interferón gamma (IFN-g).

c) El CBD tenía una preferencia por elevar la población de CD25+CD69+ y la población de memoria efectora terminal (EMRA) CD62L_CD45RA+ en células NKT-CIK, lo que sugiere una activación en etapas tempranas y una diferenciación de memoria efectora en células CIK CD3+CD56+.

Además, se observó que el CBD aumentó la entrada de calcio, la cual fue mediada por el canal TRPV2 y elevó la expresión de fosfo-Extracellular signal-Regulated Kinase (pERK) directamente en las células CIK, mientras que el inhibidor selectivo de ERK FR180204 inhibió el aumento de la capacidad citotóxica de las CIK inducido por el CBD. Exámenes adicionales revelaron que el CBD inducía rupturas de doble cadena de ADN mediante la regulación positiva de la fosforilación de la histona H2AX en células de NSCLC, y la capacidad de migración e invasión de las células de NSCLC suprimida por el CBD fue rescatada utilizando el antagonista de TRPV2 (Tranilast) en ausencia de células CIK. Investigando los efectos epigenéticos de esta sinergia se encontró que añadir CBD a las células CIK disminuyó la expresión del ARN mensajero del Elemento Nuclear Intercalado Largo-1 (LINE-1) y el nivel global de metilación del ADN en células de NSCLC con mutación KRAS.

Salles et al (2023) señala que la angiogénesis y las células madre cancerosas desempeñan un papel central en la iniciación y propagación de los cánceres. La angiogénesis tumoral se desencadena por un cambio angiogénico cuando los factores proangiogénicos superan a los componentes antiangiogénicos. Aunque se utilizan muchos agentes antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer, existen limitaciones terapéuticas con efectos secundarios significativos. En este estudio, se probó, por primera vez, el CBD inhalado en el tratamiento del cáncer de pulmón heterotópico y si tales efectos potenciales podrían reducir el número de células madre cancerosas e inhibir la angiogénesis tumoral. Para ello se implantaron células de cáncer de pulmón humano NCI H1437 en ratones y se les trato con CBD inhalado o placebo. Los resultados se midieron mediante el tamaño del tumor y la imagenología, así como mediante inmunohistoquímica y análisis citométrico de flujo para CD44, VEGF y Pselectina. Los resultados mostraron que el CBD disminuyó la tasa de crecimiento del tumor y suprimió la expresión de CD44 y los factores angiogénicos VEGF y Pselectina, lo que sugiere que el CBD inhalado puede impedir el crecimiento del cáncer de pulmón al suprimir el CD44 y la angiogénesis.

Por otra parte, Green et al (2022) realizó una búsqueda sistemática mediante la cual señaló que el CBD tiene un gran potencial para mejorar la vida de los pacientes con cáncer, tanto al aliviar los síntomas de dolor, trastornos del sueño y ansiedad, como por su actividad sinérgica con tratamientos anticancerígenos para revertir o eliminar el crecimiento de tumores que causan estos síntomas. Apunta que esto está amparado en la evidencia preclínica en modelos celulares y de ratón que han servido para evidenciar que el CBD es tóxico para las células cancerosas in vitro, y también es generalmente bien tolerado en la clínica. Destaca la actividad sinérgica entre el CBD y varios medicamentos contra el cáncer in vitro, incluyendo el inhibidor de la replicación del ADN cisplatino, el inhibidor del proteasoma bortezomib y el estabilizador de microtúbulos paclitaxel. Del mismo modo refiere la mejora del dolor oncológico con la combinación de opioides y CBD/THC, lo cual no pudo ser igualado por el THC solo, aunque señala que estos ensayos carecen de una intervención con CBD sin THC, y

también carecen de una verdadera aleatorización (debido a la autotitulación de la dosis).

Otra revisión dirigida por O'Brien (2022) indica que el CBD no tiene el efecto potencialmente intoxicante asociado con el THC. Los productos de CBD con múltiples y varían no solo en términos de la vía de administración, sino también en la cantidad de CBD, la presencia de otros fitocannabinoides, terpenos, flavonoides y otros nutrientes vegetales que probablemente añadan al efecto terapéutico general. Destaca que es probable que los productos de planta entera funcionen de manera diferente a los aislamientos de CBD. Hay evidencia preclínica de que el CBD puede abordar varios de los mecanismos subyacentes al cáncer, y hay evidencia preclínica y algunos estudios clínicos que sugieren que el CBD puede ser efectivo en el tratamiento de varios de los síntomas y signos asociados con la enfermedad y su tratamiento ortodoxo.

Seltzer et al (2020) señala que el CBD ha demostrado efectos anti-proliferativos y proapoptóticos robustos en una amplia variedad de tipos de cáncer, tanto en líneas celulares cancerosas cultivadas como en modelos de tumores en ratones. En comparación, el CBD generalmente tiene efectos más suaves en las células normales del mismo tejido/órgano. Los mecanismos anti-tumorales varían según los tipos de tumor, abarcando desde la detención del ciclo celular hasta la autofagia, la muerte celular, o una combinación de estos. Además, el CBD también puede inhibir la migración tumoral, la invasión y la neo-vascularización, lo que sugiere que el CBD no solo actúa sobre las células tumorales, sino que también puede afectar el microambiente tumoral, por ejemplo, modulando las células mesenquimatosas infiltrantes y las células inmunitarias.

2.2. Bases Teóricas

2.2.1. Cannabis

Cannabis es el nombre botánico de un género dentro de las Cannabaceae, la misma familia de plantas que contiene el lúpulo. El género incluye tres especies, *C. sativa*, *C. ruderalis* y *C. indica*. Sin embargo, las tres especies se cruzan y los límites de las especies son fluidos; por lo tanto, se ha sugerido que solo se reconozca una única especie de Cannabis, *C. sativa*. Un rasgo común de todas las plantas de Cannabis es la presencia de compuestos secundarios llamados "cannabinoides", o más precisamente "fitocannabinoides" (Shilling et al, 2020).

El uso histórico del cannabis con fines medicinales se remonta al menos a 2700 años a. C., cuando los médicos chinos lo empleaban para tratar la malaria, el dolor reumático y diversas otras enfermedades, además de su uso como anestésico. En 1839, W. B. O'Shaughnessy, cirujano de la Compañía Británica de las Indias Orientales, lo introdujo en la medicina occidental tras reconocer sus propiedades medicinales durante su estancia en la India. Su aplicación se promovió por sus efectos analgésicos, sedantes, antiinflamatorios, antiespasmódicos y anticonvulsivos. El término "cannabis herbáceo" se refiere típicamente a los cogollos secos de la planta hembra Cannabis Sativa L, que contienen los niveles más altos de cannabinoides naturales. Estos incluyen principalmente Δ^9 -THC y cannabidiol (CBD), junto con otros como cannabigerol, cannabicromeno, cannabidivarina y tetrahidrocannabivarina (Skórzewska y Gęca, 2024).

2.2.2. Uso medicinal del cannabidiol

Se han identificado más de 100 cannabinoides diferentes, pero el Δ^9 tetrahidrocannabinol (THC) está mayormente implicado en los efectos psicoactivos de euforia y relajación. Los receptores de Cannabinoide 1 (CB1) en el cerebro se correlacionan con los efectos psicoactivos (Da Silva et al, 2021).

El THC está presente en las flores, hojas y brácteas y se asocia con los efectos eufóricos del cannabis. El cannabidiol (CBD) es el principal cannabinoide en el cáñamo y se asocia comúnmente con la ansiolisis. El CBD carece de las propiedades intoxicantes del THC, se considera no psicoactivo y tiene una afinidad muy baja por los receptores de cannabinoides (CB) en el cerebro (CB1 y cannabinoide 2). La activación de los receptores CB tiene el potencial de afectar las vías relacionadas con el cáncer, como la adenilato ciclasa. La manipulación genética, el cultivo y la cría de cannabis para obtener una forma más potente de THC han aumentado la potencia y el nivel de THC en la marihuana en los últimos años. Los niveles promedio de THC en la marihuana eran del 4% en 1995 y aumentaron al 12% para 2012 (Jett et al, 2018)

El sistema endocannabinoide humano fue descubierto tras el hallazgo de los receptores de cannabinoides. Inicialmente se pensaba que los cannabinoides producían sus efectos fisiológicos a través de interacciones no específicas con la membrana celular; sin embargo, la investigación con modelos de ratas a finales de la década de 1980 llevó al descubrimiento y caracterización de receptores cannabinoides específicos, CB1 y CB2. El receptor CB1 se expresa en todo el sistema nervioso central (SNC), mientras que el receptor CB2 se encuentra principalmente en el sistema inmunológico y en las células hematopoyéticas (Seltzer, 2020).

Poco después del descubrimiento de CB1 y CB2, también se identificaron sus ligandos endógenos, o endocannabinoides, incluyendo 2-arachidonoliglicerol (2-AG) y N-arachidoniletanolamina (AEA, también llamada anandamida). CB1 y CB2 pertenecen a una gran familia de proteínas transmembrana, llamadas receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), y se cree que son responsables de la mayoría de los efectos fisiológicos de los endocannabinoides. Ambos receptores están acoplados a Gai/o, lo que puede inhibir la adenilato ciclasa (AC). CB1 también puede acoplarse a Gq/11 y Gα12/13. También se ha demostrado que CB2 actúa a través de Gas (Seltzer et al, 2020).

2.2.3. Uso de cannabidiol en cáncer

El cannabidiol (CBD) ejerce una citotoxicidad selectiva y detiene la proliferación de muchos tipos de cáncer. Estos efectos se basan principalmente en procesos como la apoptosis y la autofagia, y se observan en numerosos tipos de cáncer. En experimentos *in vitro*, el CBD mostró la actividad antineoplásica más potente en comparación con otros fitocannabinoides, y en experimentos *in vitro*, el CBD se ha establecido como un potente agente antimetastásico (Torodova et al, 2021).

La naturaleza no intoxicante del CBD es importante porque permite una mayor aceptación por parte de los pacientes como tratamiento contra el cáncer. Los cannabinoides no intoxicantes, incluido el CBD, que generalmente se asocian con efectos secundarios menos drásticos y no intoxicantes, se han utilizado con mayor frecuencia en el tratamiento del cáncer en los últimos años. El CBD generalmente se tolera bien y presenta un perfil de seguridad favorable (Heider et al, 2022).

Los efectos beneficiosos conocidos del CBD sobre el cáncer incluyen la represión de células tumorales, el alivio del dolor oncológico y la reducción de los efectos de la quimioterapia, como náuseas y vómitos. Se ha descubierto que diversos cannabinoides atenúan la proliferación celular en diferentes líneas celulares cancerosas. A pesar de su similitud estructural, los cannabinoides pueden tener diferentes efectos y contribuciones farmacológicas (Woerdenbag et al, 2023)

2.2.4. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se centra en el crecimiento no controlado de células anormales en el parénquima pulmonar con la posibilidad de extenderse a tejidos próximos, crear tumores, y producir metástasis por medio de la sangre o de la linfa (Rodríguez et al, 2018).

El cáncer de pulmón se divide en dos tipos principales: el cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) que es el más frecuente, correspondiendo alrededor de 85% de todos los casos, y el carcinoma de células pequeñas (CPCP) que es responsable del 15% de incidencia (Santiago, 2025).

El CPCNP a su vez, deriva en otra subclasificación; de acuerdo a Zhang et al (2023), histológicamente predomina el adenocarcinoma (39%), seguido del carcinoma de células escamosas (25%), carcinoma de células pequeñas (11%) y carcinoma de células grandes un 8%.

Figura 3. Clasificación del cáncer de pulmón

CANCER PULMONAR DE CELULAS PEQUEÑAS (CPCP) 3.7%		CANCER PULMONAR DE CELULAS NO PEQUEÑAS (CPCNP) 80%	
Microcitico 3.7%	Carcinoma epidermoide 22%	ADENOCARCINOMA 58%	CARCINOMA CELULAS GRANDES 13%
Grano de avena	Escamoso Espinocelular	Bronquiloalveolar	
CENTRAL	CENTRAL	PERIFERICO	PERIFERICO
SX PARANEOPLASICOS	TOS, DISNEA, HEMOPTISIS	SINTOMAS TARDIOS (DERRAME PLEURAL Y DOLOR TORACICO)	SINTOMAS TARDIOS (DERRAME PLEURAL Y DOLOR TORACICO)
MAS AGRESIVO + QUIMIOSENSIBLE PEOR PRONOSTICO	20% cavita	Derrame pleural	20% cavita
SX PARANEOPLASICOS (SIADH, ACTH, Sx Trousseau,) SX VENA CAVA SUP (pletora yugular, cianosis, edema esclavina) SX EATON LAMBERT (Debilidad muscular)	SX PARANEOPLASICOS (Hipercalcemia)		

Fuente:

Rodríguez et al, 2018.

Los carcinomas pulmonares generalmente afectan la región periférica, que es muy común en adenocarcinomas, o en la región centro-hiliar que es más común en células escamosas, que puede venir acompañada de lesiones precursoras reconocidas. El término carcinoma en oncología se refiere a la invasión de tejidos adyacentes del órgano original formando metástasis, mientras que el adenocarcinoma representa una mayor fatalidad, debido a su alta tasa de diseminación a lugares distantes del sitio original (Dolz et al, 2021).

2.2.4.1. Factores de riesgo

Los carcinomas pulmonares tienen como precursores, en primer lugar, el tabaquismo en un 70-90%, que fomenta la acumulación de factores oncogénicos que culminan en la manifestación neoplásica de las células epiteliales pulmonares, especialmente en el parénquima pulmonar (Cajape-Gonzalez et al, 2023). Este riesgo se hace extensivo a los no fumadores, aunque en menor proporción. Además de este, se han descrito otros elementos prevenibles y no prevenibles relacionados con la génesis de esta patología, tal como se describe en el siguiente cuadro:

Tabla 1. Factores de riesgo para cáncer de pulmón

Factor de riesgo	Descripción
Hábito tabáquico	30 veces más riesgo en fumadores El humo tiene 60 productos químicos cancerígenos
Radón	Primera causa en no fumadores Genera radiación ionizante que altera el ADN Se acumula en espacios cerrados
Contaminación ambiental	Hidrocarburos aromáticos policíclicos Ozono Dióxido de nitrógeno Material particulado
Metales pesados	Arsénico Cadmio Asbesto
Edad	Diagnostico 65-70 años
Sexo	Mayor susceptibilidad del sexo femenino

Fuente: elaboración propia basada en Cajape-Gonzalez et al, 2023.

2.2.4.2. Manifestaciones clínicas

La presentación sintomática de esta entidad es heterogénea y poco específica, por lo que, habitualmente, es difícil detectarlo en sus primeras etapas. Los síntomas de la esfera respiratoria son los más comunes guardan estrecha conexión con la parte del aparato pulmonar donde se encuentre el tumor; la tos persistente, particularmente en población fumadora es el signo de comienzo más frecuente (Martínez, 2017).

A este signo cardinal se le pueden unir otros, como la expectoración sanguinolenta, la dificultad para respirar y el dolor en el tórax, que pueden acompañarse de sibilancias y sintomatología general como astenia, y pérdida de peso. Además, pueden surgir síndromes paraneoplásicos como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética que conduce a hiponatremia y síntomas neurológicos (confusión, convulsiones, etc.); o el síndrome de Cushing. Finalmente, cuando el tumor metastatiza, pueden aparecer síndromes de compresión local como el síndrome de la vena cava superior o el síndrome de Horner (Santiago, 2025).

2.2.4.3. Estadificación del cáncer de pulmón

Esta clasificación se ampara en el sistema TNM, elaborado por la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC), y es aplicable tanto para el CPCNP como para el CPCP. La misma toma en cuenta la medida y extensión local del tumor primario, la implicación de los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis (Santiago, 2025).

Tabla 2. Etapas del cáncer de pulmón

Etapas	Tamaño	Ganglios linfáticos	Metástasis
IA	1 cm	-	-
	1-2 cm	-	-
	2-3 cm	-	-
IB	3-4 cm	-	-
IIA	4-5 cm	-	-
IIB	1-3 cm	Broncopulmonares	-
	3-5 cm	Broncopulmonares	-
	5-7 cm	-	-
IIIA	1-5 cm	Mediastínicos	-
	5-7 cm	Mediastínicos	-
	>7 cm	Broncopulmonares	-
IIIB	>5 cm	Mediastínico	-
	1-5 cm	Supraclavicular	-
IIIC	>5 cm	Supraclaviculares	-
IVA	Cualquiera	Cualquiera	Pulmón opuesto o un único órgano distal
IVB	Cualquiera	Cualquiera	Metástasis múltiple

Fuente: Santiago, 2025.

2.2.4.4. Tratamiento del cáncer

Tradicionalmente, el cáncer ha sido tratado bajo tres pilares que son la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía. Esta última busca reseca completamente la tumoración, el tejido maligno a su alrededor y hacer un vaciamiento ganglionar, todo esto para detener el avance de la enfermedad. Por su parte, la radioterapia es un paso común en el cáncer donde se utilizan dosis elevadas de radiación para eliminar o detener el crecimiento de las células cancerosas ocasionando daño en su ADN.

- Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento crucial tanto para el cáncer de pulmón de células no pequeñas como para el de células pequeñas, aunque en años recientes, las terapias dirigidas y la inmunoterapia han cambiado el enfoque del tratamiento del cáncer avanzado. Este tipo de tratamiento consiste en el uso de medicamentos citotóxicos que buscan eliminar las células cancerosas, afectando procesos biológicos clave como la replicación del ADN, la producción de proteínas o la división celular. No obstante, estos fármacos no hacen distinción entre células cancerosas y saludables, lo que provoca una serie de efectos adversos. Los regímenes de quimioterapia combinan diferentes medicamentos que actúan en distintos mecanismos para mejorar la efectividad contra el tumor y disminuir la posibilidad de desarrollar resistencia (Arrieta y Lazcano, 2020).

- Inmunoterapia

La inmunoterapia (IT) ha revolucionado el tratamiento del CP mediante inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) que bloquean los mecanismos de evasión tumoral al sistema inmune. La IT utiliza principalmente anticuerpos monoclonales que inhiben proteínas reguladoras; Cascone et al (2022) señalan que han mejorado drásticamente los resultados clínicos en aproximadamente 20% de pacientes con CPNM localmente avanzado y metastásico, y también han demostrado ser prometedores como terapia neoadyuvante para la enfermedad resecable en etapa temprana.

- Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas conforman una novedosa dimensión terapéutica en individuos con mutaciones oncogénicas, inhibiendo selectivamente proteínas o vías de señalización alteradas. La escogencia de una terapia dirigida depende del estudio molecular del tumor, siendo vital monitorizar la evolución del paciente para moldear la terapéutica de acuerdo al desarrollo de resistencia (Santiago, 2025).

2.2.5. Términos relacionados

A continuación, se presentan una serie de términos relacionados con el cáncer de pulmón que es necesario aclarar dentro de la comprensión de este tema:

Microambiente tumoral (TME)

El TME se refiere al medio celular en el que se encuentran tumores o células madre cancerosas, y comprende las células inmunes circundantes, los vasos sanguíneos, la matriz extracelular (ECM), los fibroblastos, los linfocitos, las células inflamatorias derivadas de la médula ósea y las moléculas de señalización. Las interacciones entre células malignas y no malignas crean un TME que afecta el desarrollo y la progresión del cáncer. Las células no malignas en el TME a menudo desempeñan una función protumorigénica en todas las fases de la carcinogénesis al estimular la proliferación celular descontrolada. En oposición, las células malignas invaden los tejidos sanos y se propagan a otras áreas del organismo a través del sistema linfático o circulatorio (Arneth, 2019).

Fibroblastos asociados al cáncer (CAF)

Los CAF tienen una función estructural clave, al crear las sustancias que forman la MEC, adecuándola para impulsar el crecimiento del tumor y fomentar la formación de nuevos vasos sanguíneos; además, ayudan a atraer Tregs, MAT y MDSC. Millian et al (2022) indican que los CAF inducen cambios morfológicos compatibles con la EMT, inhiben la expresión del gen cadherina-1 (CDH1) y aumentan la expresión relativa de los genes cadherina-2 (CDH2) y vimentina (VIM) en células A549.

Metástasis

La metástasis es la etapa más letal del cáncer, comienza con la destrucción de la matriz extracelular, siendo que las células malignas hacen una transición

epiteliomesenquinal, pasando al torrente sanguíneo, penetrando el epitelio y llegando a otras regiones donde nuevamente construyen un TME. Dolz et al (2021) indica que el cáncer de pulmón hace metástasis principalmente a “sistema óseo y SNC (30%), seguido de las glándulas suprarrenales (17%) y el tejido hepático (13%)” (p. 10).

2.3. Variables de la investigación

2.3.1 Variables bibliométricas

Están señaladas como las características del documento que permiten ubicarlo en un contexto sin entrar en detalles del contenido.

A partir de estas variables se realiza el análisis bibliométrico.

Tabla 3. Análisis bibliométrico

Bases de datos	Revistas	N° autores	Año	Tipo de artículo	Idioma
Google académico Science Direct Redalyc Scielo Cochrane	Pharmacoepidemiology and Drug Safety. European Journal of Cancer Annals of Internal Medicine. Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences.	1-9	2015-2025	Revision sistematica Estudios preclínicos In vivo/in vitro	Ingles Español Portugues

	Journal of Education, Health and Sport Journal of Thoracic Oncology Frontiers in immunology Experimental & Molecular Medicine				
--	---	--	--	--	--

2.3.2 Variables de contenido

Vienen determinadas por la pregunta de estudio o investigación y los objetivos, recogen información del contenido del artículo o publicación relacionada al estudio.

2.3.2.1 Definición conceptual y operacional de las variables

Variable independiente

Cannabidiol

Definición conceptual: principal cannabinoide derivado de Cannabis sativa, que no posee propiedades intoxicantes e interactúa con el sistema endocannabinoide

Definición operacional: mecanismo de acción, sinergia, efectos, via de administración, efecto antitumoral, efecto paliativo.

Variable dependiente

Cáncer de pulmón

Definición conceptual: Crecimiento no controlado de células anormales en el parénquima pulmonar que puede conformar tumores y producir metástasis.

Definición operacional: proliferación celular, microambiente tumoral, metástasis, transición epitelio-mesenquimal, muerte celular.

2.3.2.2. Mapa de variables

Tipo de variable	Variable
Independiente	Cannabinoide
Dependiente	Cáncer de pulmón

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de la investigación

Es un estudio de investigación documental de revisión sistemática, descriptivo y retrospectivo.

3.2. Búsqueda bibliográfica

Para el reconocimiento de la información necesaria para la presente investigación se empleará un diseño documental; este método implica realizar una revisión de la literatura con la finalidad de localizar publicaciones recientes que ayuden a responder a la pregunta de investigación establecida en este estudio.

La revisión de la literatura se realizará según los criterios de inclusión y exclusión establecidos, evitando la utilización de términos excesivamente generales y empleando una amplia gama de sinónimos y términos afines. La búsqueda se llevará a cabo en las siguientes bases de datos: Google Scholar, Science Direct, Redalyc, Scielo y Cochrane

3.3. Criterios de selección

3.3.1. Criterios de inclusión

Artículos científicos publicados entre 2015-2025

Artículos en idioma inglés, español y portugués

Revisiones sistemáticas, estudios pre-clínicos in vivo/in vitro

3.3.2. Criterios de exclusión

Estudios publicados antes de enero 2015

Estudios publicados en otros idiomas que no sean inglés, español y portugués.

3.4. Procedimiento de recuperación de la información y fuentes documentales

Se inicia con la búsqueda bibliográfica que ofrece los artículos que serán revisados concienzudamente, siendo este un procedimiento metódico que incluye factores claves y rigurosos, basados en evidencia, para realizar informes de revisiones sistemáticas de una materia particular. Una segunda revisión se realizará a la lista de resúmenes, con la finalidad de evaluar detalladamente que los estudios hallados se adhieran a los criterios anteriormente establecidos. Aquellos que no cumplan con los mismos serán excluidos.

Luego de esto, se lleva a cabo un último screening donde se da lectura al artículo en su totalidad para establecer su elegibilidad para el estudio.

A partir de los artículos seleccionados se realizará una recolección precisa, minuciosa y sistematizada de toda la información presentada en cada artículo publicado. Para ello, se creará una base de datos que sirva de soporte de recogida de todos los ítems relevantes para la pregunta de investigación.

3.5. Evaluación de la calidad de los artículos seleccionados

La evaluación de la calidad metodológica de las investigaciones es una de las fases más relevantes al momento de realizar una revisión sistemática ya que, a través de esta se pueden diseñar lineamientos para garantizar que los resultados del estudio se lograron siguiendo el método científico. Es decir, permite validar los resultados de la investigación.

En esta investigación, la calidad de los artículos científicos seleccionados será validada a partir de la escala de Jadad, siendo una de las más utilizadas para la evaluación metodológica de ensayos clínicos; dicha escala mide los estudios como calidad baja (≤ 2 puntos), calidad adecuada (≥ 3 puntos) y calidad alta (5 puntos). Para la presente investigación se considerarán aquellos estudios que alcancen una calidad adecuada o calidad alta.

Tabla 1. Escala de Jadad para evaluación de calidad metodológica de ensayos clínicos

Escala de calidad de los ensayos clínicos	Si	No
El estudio es aleatorizado	+1	0
El esquema de aleatorización se describe y es apropiado	+1	-+ 1
El estudio es doble ciego	+1	0
Se describe el método de ciego y es apropiado	+1	-+ 1
Se describen los retiros de individuos en el estudio	+1	0

Nota: Tomada de “Escala y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos” por Cascaes da Silva, Valdivia, da Rosa, Barbosa y da Silva (2014).

Para la evaluación de la calidad metodológica de revisión sistemática; se utilizaron los checklist brindados por Critical Appraisal Skills Programme (CASP) (ver Anexo 1) mediante los cuales se evalúan sistemáticamente la veracidad de los diseños y resultados de investigaciones. Para valorar estos estudios con al menos una calidad metodológica buena o aceptable, como mínimo la mitad de las preguntas de la sección A deben ser respondidas como “Si”, siendo las primeras dos obligatorias.

Tabla 2. Batería para la evaluación de calidad metodológica a través de los checklists CASP según tipo de estudio

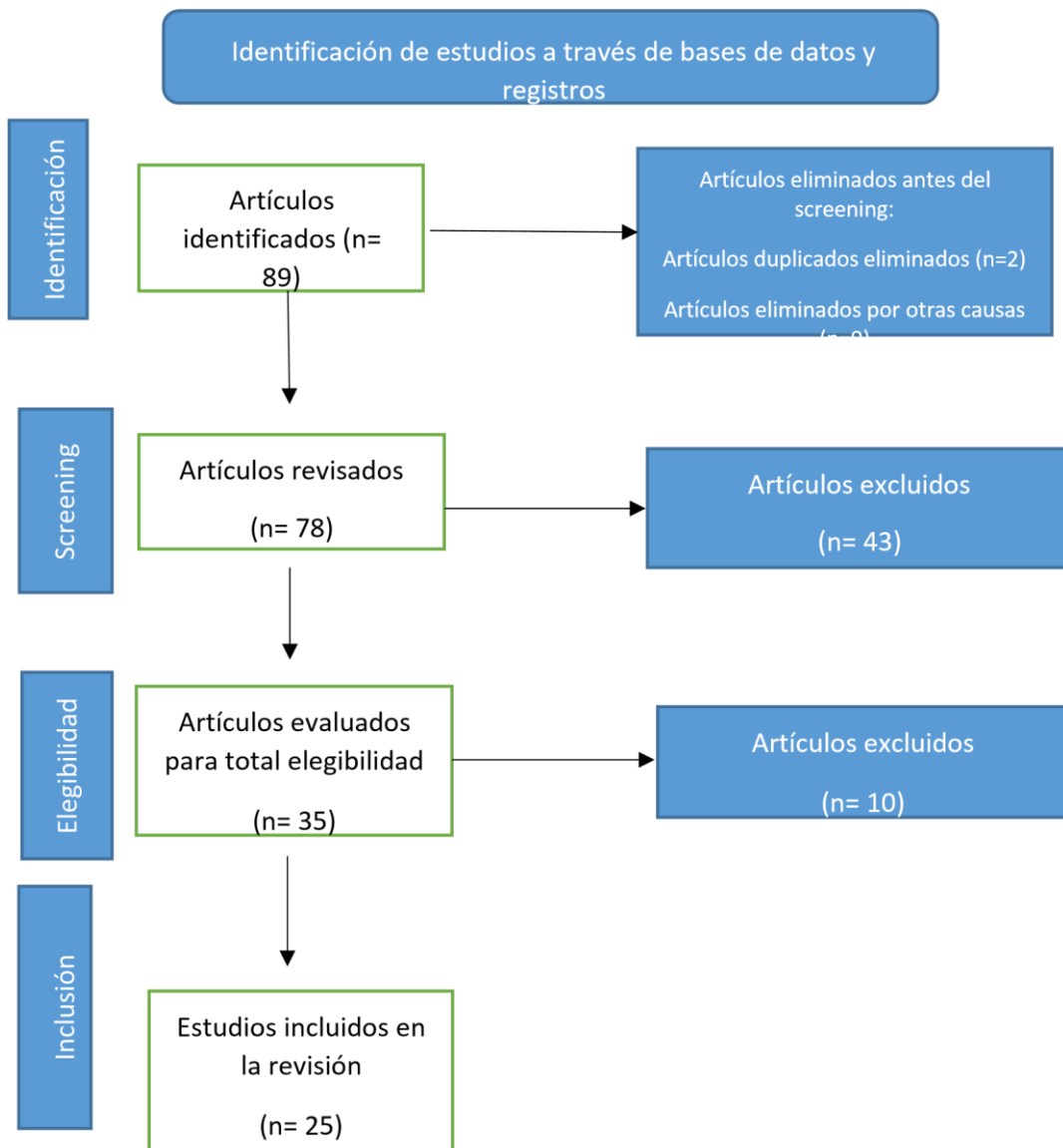
Tipo de estudio	Calidad metodológica buena o aceptable
Checklist para revisión sistemática	Al menos 3 preguntas respondidas con "Si" en la sección A.*
Checklist para estudios cualitativos	Al menos 3 preguntas respondidas con "Si" en la Sección A.*
Checklist para estudios de cohorte	Al menos 4 preguntas respondidas con "No" en la Sección A.*

Nota: *Las primeras dos preguntas deben ser obligatoriamente "Si".

CAPÍTULO IV: PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1. Resultados de la búsqueda y selección de documentos

Figura 4. *Diagrama PRISMA*



4.1.1. Estudios seleccionados

Se identificaron un total de 89 artículos científicos a partir de las siguientes bases de datos: Google Scholar, Scopus, Redalyc, Scielo y Science Direct. Luego de la revisión de los resúmenes, la calidad metodológica y los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, 25 estudios fueron incluidos en la presente revisión sistemática.

4.1.2. Características de los estudios incluidos

De los 25 artículos incluidos en este estudio, la mayoría (88%) fueron publicados en el idioma inglés, siendo que el 8% correspondió a publicaciones en español y solo un artículo (2%) en idioma portugués. Sumado a esto, las investigaciones se realizaron en diversos países; el mayor porcentaje fue de Estados Unidos con el 20%; en segundo lugar, se encuentra España con 16%; Irán (12%); Polonia y Corea del Sur corresponden a 8% cada uno. El resto de las publicaciones se realizaron en otros países como China, Alemania, Israel, Países Bajos, Grecia, Brasil, Dinamarca, Bulgaria y Australia. La mayor parte de los artículos, (28%) fueron publicados en el año 2022, mientras que el 24% fue en el 2021; 16% en el 2025; 12% en el 2023; el 8% corresponde al año 2024, y, en menor proporción se encontró un artículo (4%) para el 2020, 2018 y 2015 respectivamente. En la tabla X se pueden observar esta información detalladamente, incluyendo, además, los autores, título, país de origen, año de publicación y las palabras clave correspondientes a cada artículo.

Tabla 4. Artículos incluidos en la revisión bibliográfica

N°	Autores	Título	Año	País	Palabras clave
1	Beben, D., Moreira, H., & Barg, E.	Phytocannabinoids and Nanotechnology in Lung Cancer: A Review of Therapeutic Strategies with a	2025	Polonia	Lung cancer; nanocarriers; halloysite nanotubes; phytocannabinoids; targeted drug delivery
		Focus on Halloysite Nanotubes			

2	Esmaeli, M., & Dehghanpour Dehabadi, M.	). The potential role of cannabidiol (CBD) in lung cancer therapy: a systematic review of preclinical and clinical evidence.	2025	Irán	Cannabidiol (CBD), Lung cancer, NonSmall cell lung cancer (NSCLC), Apoptosis, EMT, Tumor microenvironment, Combination therapy
3	Jeon, Y., Kim, T., Kwon, H., Park, Y. N., Kwon, T. H., Hong, M., ... & Kim, Y. J.	Cannabidiol potentiates p53driven autophagic cell death in nonsmall cell lung cancer following DNA damage: a novel synergistic approach beyond canonical pathways.	2025	Corea del Sur	Cannabidiol, nonsmall cell lung cancer, etoposide, synergistic effect
4	Moholkar, D. N., Kandimalla, R., Jeyabalan, J., Yan, J., Song, Z. H., Aqil, F., & Gupta, R. C.	Targeted Oral Delivery of Exosomal Formulation of Cannabidiol against Lung Cancer	2025	Estados Unidos	Targeted oral, exosomal formulation, cannabidiol, lung cancer
5	Ye, Q., Gui, C., Jin, D., Zhang, J., Zhang, J., Ma, N., & Xu, L.	Synergistic effect of cannabidiol with dasatinib on lung cancer by SRC/PI3K/AKT signal pathway	2024	China	Cannabidiol, dasatinib, lung cancer, synergistic effect
6	Shojaei, S., Pourmadadi, M., Homayoonfal, M., Behnamrad,	Revolutionizing lung cancer treatment: nanotechnologydriven advances in targeted drug delivery and novel	2024	Irán	Nanotechnology, lung cancer, targeted drug delivery

	P., Fathikarkan, S., Rahdar, A., ... & Pandey, S.	therapeutic strategies			
7	Häuser, W., Welsch, P., Radbruch, L., Fisher, E., Bell, R. F., & Moore, R. A.	Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain.	2023	Alemania	Benefits, harms cannabis-based medicines, cancer, pain
8	Waissengrin, B., Leshem, Y., Taya, M., Meiri, D., Merimsky, O., Shamai, S., ... & Rubinek, T.	The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in nonsmall cell lung cancer: A sigh of relief?	2023	Israel	Medical cannabis, immune checkpoint inhibitors, non-small cell lung cancer
9	Woerdenbag, H. J., Olinga, P., Kok, E. A., Brugman, D. A., van Ark, U. F., Ramcharan, A. S., ... & Nijkamp, M. W.	Potential, limitations and risks of cannabis-derived products in cancer treatment.	2023	Países Bajos	cancer treatment; cannabidiol (CBD); cannabinoids; cannabis products; delta-9tetrahydrocannabinol (THC); drug interactions; oncology; quality of life; symptom management
10	Vasileios, I., Milas, G. P., & Zareifopoulos, N.	Antitumorigenic effect of cannabidiol in lung cancer: what do we know so far?– A mini review.	2022	Grecia	Cannabidiol, cannabinoids, lung cancer

11	Park, Y. J., Na, H. H., Kwon, I. S., Hwang, Y. N., Park, H. J.,	Cannabidiol regulates PPAR γ dependent vesicle formation as well as cell death in A549	2022	Corea del Sur	Cannabidiol (CBD); PPAR γ ; clathrin; adaptin; vesicle formation
----	---	---	------	---------------	---

	Kwon, T. H., ... & Kim, K. C.	human lung cancer cells			
12	Misri, S., Kaul, K., Mishra, S., Charan, M., Verma, A. K., Barr, M. P., ... & Ganju, R. K.	Cannabidiol inhibits tumorigenesis in cisplatin-resistant nonsmall cell lung cancer via TRPV2.	2022	Estados Unidos	Cisplatin resistance; TRPV2; cannabidiol; apoptosis; nonsmall cell lung cancer
13	Milian, L., Monleon-Guinot, I., Sancho-Tello, M., Galbis, J. M., Cremades, A., Almenar-Ordaz, M., ... & Mata, M.	In vitro effect of Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol on cancer-associated fibroblasts isolated from lung cancer	2022	España	Lung cancer; EMT; TME; cannabinoid agonists; THC; CBD; CAFs; NFs
14	Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E.	Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals.	2022	Estados Unidos	Δ^9 -THC, CBD, Medical marijuana, Cannabis, Cannabinoids, Pharmacology, Therapeutics

15	Heider, C. G., Itenberg, S. A., Rao, J., Ma, H., & Wu, X.	Mechanisms of cannabidiol (CBD) in cancer treatment: a review.	2022	Estados Unidos	Cannabidiol (CBD); cannabinoid; Cannabis; cancer; apoptosis
16	DROZD, Małgorzata, MARZĘDA, Paweł, CZARNOTA, Jakub, DOBRZYŃSKI, Michał, SKUBEL,	The potential of cannabinoids in the treatment of lung cancer	2022	Polonia	Cannabinoids, lung cancer, CB1, CB2, TRPV1 receptors

	Tomasz, DUDEK, Iga and RYBAK, Natalia.				
17	da Silva, D. V. N., Adão, M. B., Silva, A. T., dos Santos, A. C., Miranda, I. R., Lima, J. V. E. S., ... & de Almeida Junior, S.	Utilização da Cannabis sativa L no tratamento do câncer de pulmão	2021	Brasil	Produtos naturais, agentes antineoplásicos, cannabis, neoplasia de pulmão

18	Hamad, H., & Olsen, B. B.	Cannabidiol induces cell death in human lung cancer cells and cancer stem cells.	2021	Dinamarca	Lung cancer; cancer stem cells; cannabidiol; reactive oxygen species; apoptosis
----	------------------------------	---	------	-----------	--

19	Hosami, F., Manayi, A., Salimi, V., Khodakhah, F., Nourbakhsh, M., Nakstad, B., & TavakoliYaraki, M.	The pro-apoptosis effects of Echinacea purpurea and Cannabis sativa extracts in human lung cancer cells through caspase-dependent pathway	2021	Iran	Echinacea purpurea, cannabis sativa, lung cancer, pro- apoptosis effects
20	Sawtelle, L., & Holle, L. M. (2021).	Use of cannabis and cannabinoids in patients with cancer	2021	Estados Unidos	Cannabis, cannabinoids, CBD, dronabinol, endocannabinoids, medical marijuana, nabiximols, nabilone, THC, cancer.
21	Todorova, J., Lazarov, L. I., Petrova, M., Tzintzarov, A., & Ugrinova, I.	The antitumor activity of cannabidiol on lung cancer cell lines A549 and H1299: the role of apoptosis.	2021	Bulgaria	Cannabidiol (CBD), apoptosis, lung cancer, p53, Cas 3/7
22	Sanz González, I.	Estudio del efecto modulador de los agonistas de cannabinoides en el microambiente tumoral en cáncer de pulmón	2021	España	Cáncer de pulmón, transición epiteliomesénqui ma, fibroblasto asociado al cáncer, sistema endocannabinoide, agonistas de cannabinoides, ASMA, FSP-1.

23	Milian, L., Mata, M., Alcacer, J., Oliver, M., Sancho-Tello, M., Martín de Llano, J. J., ... & Carda, C.	Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro.	2020	España	Non-small lung cancer, CB1, C THC, CBD
24	Jett, J., Stone, E., Warren, G., & Cummings, K. M.	Cannabis use, lung cancer, and related issues.	2018	Australia	Cannabis, lung cancer,
25	Urbina Jara, L. K.	Fitocannabinoides como posibles agentes moduladores de la transición epitelio-mesénquima en cáncer de pulmón.	2015	España	Cáncer de pulmón, Transición epitelio-mesénquima, E-cadherina, Cannabinoides, CB1 y CB2, Vimentina

En la tabla 5 se presentan las particularidades más específicas de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática; se han incluido el objetivo, metodología y los resultados de cada uno de ellos.

En lo que se refiere a la metodología, se identificaron nueve revisiones bibliográficas, seis estudios in vitro, tres revisiones sistemáticas, dos estudios in vivo, dos estudios experimentales y tres estudios in vitro/in vivo.

En cuanto al objeto de estudio, la mayoría (76%), es decir, 19 estudios tratan acerca de los mecanismos de acción de los cannabinoides en el cáncer de pulmones, refiriéndose

a sus efectos antiproliferativos, sobre el microambiente tumoral, la apoptosis, efectos sobre CAFs, NF, ROS, células madre cancerosas, actividad de las caspasas, entre otros. El 12% estudian la combinación con otros fármacos, el 8% abordan el uso de cannabinoides con nanotecnología, y el restante 4% abarca los efectos de la administración oral de una formulación exosómica de cannabidiol y el efecto sobre células de CPNM resistentes al cisplatino (CR).

Tabla 5 Características de los estudios

N°	Objetivo	Metodología	Resultados
1	Examinar el potencial terapéutico de los sistemas de administración de fitocannabinoides basados en HNT en el tratamiento del cáncer de pulmón	Revisión bibliográfica	Combinar el potencial anticancerígeno de los cannabinoides con la capacidad de liberación controlada de los HNTs abre nuevas posibilidades para sistemas terapéuticos inteligentes en el tratamiento del cáncer de pulmón. Las HNTs podrían actuar tanto como transportadores pasivos, protegiendo los cannabinoides de la degradación, como herramientas de direccionamiento activo mediante una adecuada
			funcionalización de la superficie.

2	Analizar la evidencia científica acerca del papel de cannabidiol (CBD) en la terapia del cáncer de pulmón	Búsqueda sistemática	El CBD indujo apoptosis, inhibió la transición epitelio-mesenquimal (EMT), reguló a la baja los marcadores invasivos y moduló el microambiente tumoral al aumentar la actividad de las células T CD8+ y las células NK, y mostró efectos sinérgicos con las terapias convencionales
3	Investigar el efecto sinérgico del CBD cuando se combina con etopósido en células de NSCLC.	Estudio experimental in vivo	El etopósido mostró la reducción más significativa en la viabilidad celular del NSCLC cuando se combinó con CBD. El perfil transcriptómico y proteómico mostró que esta combinación reguló al alza los genes asociados con la muerte celular autofágica mientras regulaba a la baja los oncogenes clave conocidos por impulsar la progresión tumoral.
4	Evidenciar el efecto de la administración oral dirigida de una formulación exosómica de cannabidiol contra el Cáncer de pulmón	Estudio experimental in vitro/in vivo	El FA-ExoCBD administrado por vía oral muestra una inhibición superior del crecimiento tumoral en comparación con el CBD libre (80 % frente a 60 %) con la mitad de la dosis, 7,5 mg kg ⁻¹ frente a 15 mg kg ⁻¹ .

5	Explorar el efecto combinado del CBD y el dasatinib en las células A549	Estudio experimental in vitro/in vivo	La combinación de CBD y dasatinib en dosis bajas mostró efectos antiproliferativos y proapoptóticos a través de la regulación al alza de la caspasa-3 y Bax, y la regulación a la baja de Bcl2 en las células A549.
6	Examinar el estado del arte de las terapias basadas en nanotransportadores para el cáncer de pulmón	Revisión bibliográfica	Los ensayos clínicos subrayan el potencial de estas terapias basadas en la nanotecnología para revolucionar el tratamiento del cáncer de pulmón, ofreciendo opciones más personalizadas y eficaces para los pacientes.

7	Evaluar los beneficios y los riesgos de los medicamentos a base de cannabis, incluido el cannabis medicinal, para el tratamiento del dolor y otros síntomas en adultos con cáncer, en comparación con un placebo o cualquier otro analgésico establecido para el dolor oncológico.	Revisión sistemática	No hubo beneficios clínicamente relevantes para las proporciones de PGIC con mejoría considerable o muy considerable. No había diferencias clínicamente relevantes en la proporción de abandonos debidos a eventos adversos. No hay diferencias entre el nabiximols o el THC y el placebo en la frecuencia de eventos adversos graves. El nabiximols y el THC utilizados como tratamiento complementario para el dolor oncológico refractario a los opioides
---	--	----------------------	--

			no difirieron del placebo en la reducción de la intensidad media del dolor
8	Evaluar el efecto del cannabis sobre la eficacia de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)	Estudio experimental In vitro/in vivo (estudio de cohorte retrospectivo)	El cannabis no tiene efectos perjudiciales sobre la actividad del pembrolizumab como monoterapia de primera línea para el CPNM avanzado

9	Analizar la posición de los productos derivados del cannabis en la oncología clínica	Revisión bibliográfica	Los cannabinoides pueden inhibir los transportadores de eflujo y las enzimas metabolizadoras de fármacos, lo que podría provocar interacciones farmacocinéticas con los fármacos anticancerosos que son sustratos de estas proteínas. Esto podría potenciar el efecto citostático y/o los efectos adversos relacionados con los fármacos. Por el contrario, podría permitir una reducción de la dosis.
10	Evaluar los mecanismos antitumorales del CBD en las células cancerosas pulmonares.	Revisión sistemática	El CBD tiene efectos antineoplásicos directos sobre las células cancerosas de pulmón a través de diversos mecanismos mediados por los receptores cannabinoides o independientes de estos receptores. Todos los estudios se refieren a un modelo in vitro.

11	Aclarar el papel funcional que desempeña el cannabis en las características morfológicas de la formación de vesículas intracelulares y en la apoptosis en células de cáncer de pulmón humano A549.	Estudio experimental in vitro	El tratamiento con CBD regula al alza las proteínas relacionadas con la apoptosis, como p53, PARP, RIP1, RIP3, Atg12 y Beclin, lo que indica que el CBD regula varios tipos de muerte celular. El tratamiento con CBD también indujo Ecaderina, PPARγ, clatrina, β-adaptina y Tsg101, también conocidas por ser inductoras de la diferenciación celular o componentes de la formación de vesículas.
12	Desarrollar una opción terapéutica para combatir el crecimiento de las células de CPNM resistentes al cisplatino (CR).	Estudio experimental in vitro	El CBD indujo significativamente la apoptosis de las células de CPNM CR, redujo significativamente la progresión tumoral y la metástasis en un modelo de xenoinjerto en ratones y suprimió las propiedades de las células madre cancerosas. El CBD actúa a través del receptor potencial transitorio vaniloide-2 (TRPV2) para inducir la apoptosis, donde el TRPV2 se expresa en tumores de adenocarcinoma de pulmón humano.

13	Evaluar los efectos directos de dos agonistas cannabinoides, el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), utilizados solos o en combinación, sobre los CAF y los fibroblastos normales no tumorales (NF) aislados de adenocarcinoma o de tejido pulmonar sano de los mismos pacientes.	Estudio experimental in vitro	El THC y el CBD disminuyen la densidad celular in vitro e inhiben el aumento de la expresión relativa del colágeno tipo 1 (COL1A1) y la proteína específica de fibroblastos 1 (FSP1) inducida por el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ). También disminuyeron o inhibieron los cambios morfológicos compatibles con la EMT
14	Examinar los datos relativos al uso terapéutico de los compuestos cannabinoides puros (dronabinol, nabilona y CBD), así como a los extractos de cannabis medicinal parcialmente purificados (nabiximoles)	Revisión bibliográfica	Los datos respaldan el papel del cannabis/cannabinoides en el dolor, los trastornos convulsivos, la estimulación del apetito, la espasticidad muscular y el tratamiento de las náuseas/vómitos.
15	Resumir los mecanismos de acción que subyacen a las actividades anticancerígenas del CBD contra varios tipos de cáncer comunes	Revisión bibliográfica	Los efectos anticancerígenos del CBD se producen principalmente a través de su interacción con el sistema endocannabinoide, lo que da lugar al alivio del dolor y a la promoción de la regulación inmunitaria

16	Evaluar el valor potencial de los cannabinoides en el	Revisión bibliográfica	El principal mecanismo de actividad anticancerígena es la inducción de la
----	---	------------------------	---

	tratamiento del cáncer de pulmón.		apoptosis, desencadenada por la activación de los receptores CB1, CB2 y TRPV1 o de forma independiente a través de otras vías. Los cannabinoides influyen en los componentes del microambiente tumoral: fibroblastos asociados al cáncer, macrófagos y células asesinas activadas por linfocinas. Los cannabinoides alteran la infiltración de leucocitos en proporciones anticancerígenas, inhiben la expresión de EGFR y PAI-1 y aumentan la expresión de TIMP-1.
17	Evaluar el mecanismo de acción de los cannabinoides en el cáncer de pulmón.	Revisión bibliográfica	El sistema endocannabinoides induce de la detención del ciclo celular, la apoptosis y el antagonismo de diversos mecanismos de desarrollo y progresión tumoral, como los efectos antiproliferativos, contra la angiogénesis en la inhibición de la migración celular.

18	Evaluar los efectos del CBD en esferas enriquecidas con células madre cancerosas pulmonares	Estudio experimental	El CBD disminuía la viabilidad e inducía la muerte celular en ambas poblaciones celulares. Además, activa las caspasas efectoras 3/7,
----	---	----------------------	---

	y células cancerosas pulmonares adherentes		aumenta la expresión de proteínas proapoptóticas, aumenta los niveles de especies reactivas de oxígeno y provoca una pérdida del potencial de la membrana mitocondrial en ambas poblaciones. También el CBD disminuye la autorrenovación, una característica distintiva de las células madre cancerosas.
19	Evidenciar los efectos de Echinacea purpurea y el Cannabis sativa sobre el crecimiento de las células cancerosas de pulmón, la apoptosis, la distribución del ciclo celular, el nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS) celulares, la actividad de las caspasas y sus propiedades cannabinomiméticas sobre el receptor CB2.	Estudio experimental	El aumento de las concentraciones de Cannabis sativa (CS) indujo la muerte celular A549 de forma dependiente del tiempo, seguida de la inducción de la apoptosis temprana, la detención del ciclo celular en la fase sub G1, el aumento del nivel de ROS y la activación de la caspasa 3. El bloqueo del CB2 causó la atenuación de los efectos del CS sobre la muerte celular A549,

20	Analizar la eficacia del cannabis y los cannabinoides en la terapéutica del cáncer.	Revisión bibliográfica	La eficacia del cannabis y los cannabinoides puede atribuirse a los componentes activos delta-9tetrahidrocannabinol y cannabidiol. Se han comunicado resultados
----	---	------------------------	---

			mixtos en cuanto a su eficacia cuando se utiliza en pacientes con cáncer que padecen náuseas, dolor y anorexia.
21	Evaluar la actividad citotóxica del cannabidiol y su efecto en el proceso de muerte celular programada.	Estudio experimental in vitro	El tratamiento con CBD provoco un aumento de la apoptosis dependiente de la dosis en las células A549 positivas para p53. El nivel de apoptosis en las células H1299 negativas para p53 fue mucho menor y no parecía depender de la dosis. Sin embargo, la viabilidad celular total fue similar en las dos líneas celulares, lo que se debía al aumento de la necrosis observado en las células H1299.

22	Evaluar el efecto modulador in vitro del THC, el CBD y su combinación en ausencia o presencia del TGF- β 1 sobre los CAFs.	Estudio experimental in vitro	El modelo in vitro planteado es válido para estudiar el efecto de los agonistas cannabinoides junto al TGF- β 1 sobre los CAFs. Además, también se ha confirmado que los CAFs tratados con los cannabinoides no interactúan de la misma manera con las células tumorales.
23	Evaluar la relación entre los niveles de expresión de CB1 y CB2 y las características clínicas de pacientes con NSCLC, así como el	Estudio experimental in vivo	Los pacientes con niveles elevados de expresión de CB1, CB2 y CB1/CB2 mostraron un aumento de la supervivencia. Ambos agonistas cannabinoides
	efecto del THC y el CBD (individualmente y en combinación) sobre la proliferación, la EMT y la migración in vitro en las líneas celulares de cáncer de pulmón A549, H460 y H1792.		inhibieron la proliferación y la expresión de EGFR en las células de cáncer de pulmón, y el CBD potenció el efecto del THC. El THC y el CBD, solos o en combinación, restauraron el fenotipo epitelial. Ambos cannabinoides redujeron la migración in vitro de las tres líneas celulares de cáncer de pulmón utilizadas.

24	Analizar el uso terapéutico de cannabis en cáncer	Revisión bibliográfica	Los estudios respaldan el uso del cannabis en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia (CINV) y para el tratamiento del dolor; sin embargo, los estudios son limitados,
25	Evaluar si los cannabinoides CBD, THC y Tetrahidrocannabivarina (THCV) pueden tener algún efecto modulador en el proceso de EMT	Estudio experimental in vitro	Se analizó la expresión de marcadores mesenquimáticos y epiteliales como vimentina, actina de musculo liso y E-cadherina utilizando RT-PCR a tiempo real, así como los cambios morfológicos a nivel de citoesqueleto mediante microscopía de fluorescencia utilizando faloidina conjugada con rodamina, encontrando un efecto modulador de los cannabinoides.

4.2. Análisis de la información y discusión

Las publicaciones científicas analizadas permiten apreciar los avances que hasta el momento se han realizado en cuanto al papel terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento del cáncer de pulmón, dejando sentadas las bases para comprender algunos de los mecanismos implicados. Estos estudios han tocado diferentes dimensiones en las que se demuestra la acción de los cannabinoides. Algunos de estos estudios respaldan el papel del cannabis/cannabinoides en síntomas asociados al cáncer como el dolor, los trastornos convulsivos, la estimulación del apetito, la espasticidad muscular y el tratamiento de las náuseas/vómitos (Legare et al, 2022).

En este sentido Sanz (2021) y Milian et al. (2022), señalan que el potencial antitumoral de los cannabinoides no reside exclusivamente en la toxicidad directa sobre la célula maligna, sino en su capacidad para "reprogramar" el microambiente tumoral (TME). Las revisiones documentales como la realizada por Da Silva et al (2021) que incluyeron estudios in vitro e in vivo en el tratamiento oncológico del cáncer de pulmón y en otras líneas tumorales permitieron constatar la inducción de la detención del ciclo celular, la apoptosis y el antagonismo de diversos mecanismos de desarrollo y progresión tumoral, como los efectos antiproliferativos, contra la angiogénesis en la inhibición de la migración celular, asimismo Drodz et al (2022) indican que suprimen la angiogénesis y la formación de metástasis.

Tradicionalmente, el cáncer de pulmón se ha abordado como una entidad aislada; sin embargo, los estudios revisados demuestran que los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs) son actores clave en la progresión y la metástasis. La evidencia aportada por Milian et al. (2022) revela que el uso combinado de THC y CBD no solo reduce la proliferación, sino que revierte los cambios morfológicos de la TEM inducidos por el TGF- β 1. Este hecho es sumamente importante, ya que la TEM es el motor de la quimiorresistencia y la diseminación metastásica.

En consonancia, Urbina (2020) corrobora estos efectos mediante la observación de marcadores como la vimentina y la E-cadherina, respaldando que la combinación de fitocannabinoides parece ofrecer un efecto sinérgico superior a los compuestos aislados, permitiendo reducir las dosis de THC y, por ende, sus efectos psicotrópicos, un factor que Sawtelle y Holle (2021) señalan como determinante para la tolerabilidad clínica.

Por otra parte, Jeon et al (2025) y Misri et al (2022) enfocaron sus investigaciones en la integración de los cannabinoides en regímenes de quimioterapia estándar, donde la resistencia al cisplatino y al etopósido representa un punto álgido y preocupante en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). En este contexto, el CBD emerge como un adyuvante de alto valor; Misri et al (2022) identifican al receptor

TRPV2 como un mediador clave de la apoptosis inducida por CBD en células resistentes, sugiriendo que la alta expresión de este receptor podría servir como un biomarcador de supervivencia. Sumado a esto, Jeon et al (2025) demostró que esta sinergia no depende exclusivamente de los receptores clásicos (CB1/CB2), sino de la inactivación de la vía PI3K-AKT-mTOR.

Estos hallazgos se suman a los reportados por Ye et al (2024), quienes proponen que la combinación de CBD con dosis bajas de dasatinib activa vías proapoptóticas (Bax/Bcl-2) de manera más eficiente que la monoterapia. Estas observaciones sugieren una oportunidad terapéutica donde el cannabis medicinal podría disminuir la resistencia al tratamiento, lo cual también fue comprobado por Hamad y Olsen (2021) quienes reportaron que el CBD disminuía la viabilidad e inducía la muerte celular en células madre cancerosas pulmonares y células cancerosas pulmonares adherentes, además de descubrir que el CBD activaba las caspasas efectoras 3/7, aumentaba la expresión de proteínas proapoptóticas, aumentaba los niveles de especies reactivas de oxígeno y provocaba una pérdida del potencial de la membrana mitocondrial en ambas poblaciones.

La mayor parte de los estudios realizados son preclínicos in vivo e in vitro, los cuales han dilucidado aspectos esenciales y han aportado evidencia sólida como la reportada por Hosami et al (2021) donde el Cannabis sativa indujo la muerte celular A549 de forma dependiente del tiempo, seguida de la inducción de la apoptosis temprana, la detención del ciclo celular en la fase sub G1, el aumento del nivel de ROS y la activación de la caspasa 3. Del mismo modo, Esmaeli y Dehghanpour (2025) encontraron que el CBD indujo la apoptosis a través de vías como la activación del PPAR- γ , la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Inhibió la transición epitelialmesenquimal (EMT), reguló a la baja los marcadores invasivos y moduló el microambiente tumoral al potenciar la actividad de las células T CD8⁺ y las células NK. Por otra parte, Park et al (2022) encontraron que el tratamiento con CBD regula al alza

las proteínas relacionadas con la apoptosis, como p53, PARP, RIP1, RIP3, Atg12 y Beclin, lo que indica que el CBD regula varios tipos de muerte celular.

Aunque estos hallazgos apuntan a la eficacia de los cannabinoides como agentes terapéuticos, también se han presentado trabajos como el de Hauser et al (2023) quien encontró evidencia de certeza moderada de que no había diferencias clínicamente relevantes en la proporción de abandonos debidos a eventos adversos, en la frecuencia de estos ni en la reducción de la intensidad media del dolor al comparar cannabinoides con medicamentos de uso habitual para el dolor oncológico y un placebo, lo que debilita los aportes de otros investigadores sobre esta efectividad y dificulta su implementación en entornos reales.

Respecto a estas diferencias en los resultados hay que tomar en cuenta lo que indican Jett et al. (2018) y Woerdenbag et al (2023), acerca de que la falta de estandarización en las dosis y las diversas vías de administración (inhalada vs. oromucosa) generan concentraciones plasmáticas impredecibles, lo que pudiera explicar estos resultados. La investigación de Heider et al (2022) se inclina por esta perspectiva al partir del conocimiento limitado sobre la eficacia anticancerígena, los mecanismos de acción y los posibles efectos secundarios del CBD en el tratamiento del cáncer, que existe y señalando otro desafío importante en el uso del CBD como terapia contra el cáncer dado por las variaciones entre los productos a base de CBD. La calidad del cultivo de Cannabis y los constituyentes de CBD de los productos comerciales pueden variar significativamente, ya que el Cannabis contiene más de 100 cannabinoides. Por esto respalda que las diferentes vías de administración y hábitos de consumo pueden afectar sustancialmente la farmacocinética del CBD, alterando así su efectividad, destacando que, al igual que con otras plantas medicinales, la estandarización de la concentración y composición de los medicamentos anticancerígenos a base de CBD es de gran importancia.

Claro está, que las evidencias aún se encuentran en investigación, lo que no permite llegar a un consenso en este aspecto. En este orden de ideas, otro punto de debate

álgido es la interacción con los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI); pues mientras que Waissengrin et al (2023) ofrecen tranquilidad sugiriendo que el cannabis no perjudica la actividad del pembrolizumab, Woerdenbag et al (2023) consideran el potencial inmunosupresor de los cannabinoides, y la posibilidad de estos de potenciar el efecto citostático y/o los efectos adversos relacionados con los fármacos anticancerosos y aquellos utilizados para el tratamiento de los síntomas, como el dolor, las náuseas, los vómitos y la anorexia.

Para resolver los problemas de biodisponibilidad, las investigaciones de Moholkar et al. (2025) y Beben et al. (2025) sobre nanotecnología (exosomas y nanotubos de halloysita) representan la vanguardia. Estas plataformas permiten una liberación controlada y dirigida, minimizando el metabolismo de primer paso y potenciando la eficacia del CBD en dosis menores. Este análisis demuestra la consideración existente hacia los cannabinoides más allá de sus implicaciones en los síntomas asociados al cáncer, estudiándose la opción de desarrollarse como parte de la terapia combinada del cáncer de pulmón. Sin embargo, aunque los resultados preclínicos (inducción de apoptosis, inhibición de la angiogénesis y modulación del TME) son innegables, aún queda mucho por dilucidar y comprobar en entornos reales.

Conclusiones

La investigación científica sobre el tratamiento terapéutico del cáncer de pulmón ha tomado un innovador rumbo a través del estudio de cannabinoides, si bien es cierto que es un campo todavía en descubrimiento, esta revisión sistemática ha permitido ampliar el conocimiento acerca de este tema cuyo desarrollo abre nuevas posibilidades para la salud humana.

Los resultados de la presente investigación demuestran que el delta-9 tetrahidrocannabinol (THC) y, especialmente, el cannabidiol (CBD), ejercen un control multifactorial sobre la progresión tumoral a través de mecanismos moleculares

complejos que van más allá de la citotoxicidad directa, donde la gran mayoría de las investigaciones se decantan por estudios experimentales que tratan sobre estos y otros mecanismos implicados.

Respecto a estos mecanismos, los estudios demuestran que los cannabinoides inducen la muerte celular programada (apoptosis) mediante diversas vías, incluyendo la activación de caspasas, el estrés oxidativo por especies reactivas de oxígeno (ROS) y la inhibición de la vía de señalización PI3K-AKT-mTOR. Además, han demostrado capacidad de revertir la transición epitelial-mesenquimal (TEM) y de interactuar con los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), por lo que podrían ser útiles para frenar la diseminación metastásica y disminuir la quimiorresistencia.

Los hallazgos demuestran que el empleo conjunto de fitocannabinoides tiene un efecto sinérgico superior a los compuestos aislados. Además, la combinación con fármacos convencionales y nuevas terapias dirigidas como el dasatinib, representa una nueva propuesta para el tratamiento. Aunado a esto su conjunción con la nanotecnología ha proporcionado avances en cuanto a la mejora en su biodisponibilidad.

Los resultados de los estudios incluidos en esta revisión también toman en cuenta la presencia de limitaciones como la falta de estandarización en las dosis, las diversas vías de administración y la variabilidad en la composición de los productos comerciales. Asimismo, la interacción con la inmunoterapia (inhibidores de puntos de control inmunitario como el pembrolizumab) es un tema de debate sobre el posible efecto inmunosupresor de los cannabinoides.

La evidencia científica encontrada es aceptable, sin embargo, el rol terapéutico de los cannabinoides en el cáncer de pulmón es un campo científico aun en desarrollo, donde es necesario continuar profundizando en base a lo que ya se ha demostrado y explorado nuevas dimensiones.

Recomendaciones

Es necesario llevar a cabo más estudios que permitan continuar dilucidando los mecanismos implicados en el rol terapéutico de los cannabinoides en el cáncer de pulmón, a fin de aumentar el conocimiento sobre este tema y lograr establecer protocolos de tratamiento.

Los profesionales sanitarios deben mantenerse actualizados sobre los avances científicos respecto a este tema, elevando así la calidad del servicio que prestan a los pacientes, desde la perspectiva educativa, informando y concientizando a los usuarios sobre el uso de cannabinoides, y desde el abordaje científico de su enfermedad.

Se insta a estudiantes y profesionales de ciencias de la salud y afines a realizar estudios sobre esta área como una contribución al avance científico del país, donde se carece de este tipo de investigaciones, siendo el cáncer de pulmón una de las causas de fallecimientos prematuros, lo que es sinónimo de un problema multidimensional que debe ser atendido desde todas las perspectivas.

Referencias Bibliográficas

- Arneth, B. (2019). Tumor microenvironment. Medicina, 56(1), 15. <https://www.mdpi.com/1648-9144/56/1/15>
- Arrieta, O., & Lazcano, E. (2020). Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. Salud pública de México, 61, 217-218. <https://www.scielosp.org/article/spm/2019.v61n3/217-218/>
- Baumeister, S. E., Baurecht, H., Nolde, M., Alayash, Z., Gläser, S., Johansson, M., ... & International Lung Cancer Consortium. (2021). Cannabis use, pulmonary function, and lung cancer susceptibility: a Mendelian randomization study.

Journal of Thoracic Oncology, 16(7), 1127-1135.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086421021055>

Beben, D., Moreira, H., & Barg, E. (2025). Phytocannabinoids and Nanotechnology in Lung Cancer: A Review of Therapeutic Strategies with a Focus on Halloysite Nanotubes. *Pharmaceuticals*, 18(9), 1244.
<https://www.mdpi.com/14248247/18/9/1244>

Cajape-González, A. L., Ramírez-Vélez, J. L., & Fuentes-Sánchez, E. T. (2023). Prevalencia y factores de riesgos del cáncer de pulmón: Una enfermedad letal y silenciosa. *MQRInvestigar*, 7(1), 2904-2928.
<http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/download/299/1207>

Cascone, T., Fradette, J., Pradhan, M., & Gibbons, D. L. (2022). Tumor immunology and immunotherapy of non-small-cell lung cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 12(5), a037895.
<https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/12/5/a037895.full.pdf> da Silva, D. V. N., Adão, M. B., Silva, A. T., dos Santos, A. C., Miranda, I. R., Lima, J.

V. E. S., ... & de Almeida Junior, S. Utilização da Cannabis sativa L no tratamento do câncer de pulmão.

<https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/211206950.pdf>

Dolz, A. M. N., Matos, D. Á., Toledo, L. C., Peña, M. V. M., & Nazario, A. G. (2021). Algunas especificidades en torno al cáncer de pulmón. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 50(1).
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubmedmil/cmm2021/cmm211r.pdf>

DROZD, Małgorzata, MARZĘDA, Paweł, CZARNOTA, Jakub, DOBRZYŃSKI, Michał, SKUBEL, Tomasz, DUDEK, Iga and RYBAK, Natalia. The potential of cannabinoids in the treatment of lung cancer. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 25 August 2022. Vol. 12, no. 8, pp. 1100-1110. DOI 10.12775/JEHS.2022.12.08.094.

Esmaeli, M., & Dehghanpour Dehabadi, M. (2025). The potential role of cannabidiol (CBD) in lung cancer therapy: a systematic review of preclinical and clinical

- evidence. *Cancer Cell International*, 25(1), 1-14.
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12935-025-04010-7.pdf>
- Green, R., Khalil, R., Mohapatra, S. S., & Mohapatra, S. (2022). Role of cannabidiol for improvement of the quality of life in cancer patients: potential and challenges. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), 12956. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/21/12956>
- Hamad, H., & Olsen, B. B. (2021). Cannabidiol induces cell death in human lung cancer cells and cancer stem cells. *Pharmaceutics*, 14(11), 1169. <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/11/1169?s=08>
- Häuser, W., Welsch, P., Radbruch, L., Fisher, E., Bell, R. F., & Moore, R. A. (2023). Cannabis-based medicines and medical cannabis for adults with cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6). <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD014915.pub2/full>
- Heider, C. G., Itenberg, S. A., Rao, J., Ma, H., & Wu, X. (2022). Mechanisms of cannabidiol (CBD) in cancer treatment: a review. *Biology*, 11(6), 817. <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/6/817>
- Hosami, F., Manayi, A., Salimi, V., Khodakhah, F., Nourbakhsh, M., Nakstad, B., & Tavakoli-Yaraki, M. (2021). The pro-apoptosis effects of Echinacea purpurea and Cannabis sativa extracts in human lung cancer cells through caspasedependent pathway. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1), 37. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12906-021-03204-6.pdf>
- Jeon, Y., Kim, T., Kwon, H., Park, Y. N., Kwon, T. H., Hong, M., ... & Kim, Y. J. (2025). Cannabidiol potentiates p53-driven autophagic cell death in non-small cell lung cancer following DNA damage: a novel synergistic approach beyond canonical pathways. *Experimental & Molecular Medicine*, 1-11. <https://www.nature.com/articles/s12276-025-01444-x.pdf>

- Jett, J., Stone, E., Warren, G., & Cummings, K. M. (2018). Cannabis use, lung cancer, and related issues. *Journal of thoracic oncology*, 13(4), 480-487.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086418300388>
- Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M., & Vrana, K. E. (2022). Therapeutic potential of cannabis, cannabidiol, and cannabinoid-based pharmaceuticals. *Pharmacology*, 107(3-4), 131-149.
- Li, Y., Sharma, A., Hoffmann, M. J., Skowasch, D., Essler, M., Weiher, H., & SchmidtWolf, I. G. (2024). Discovering single cannabidiol or synergistic antitumor effects of cannabidiol and cytokine-induced killer cells on non-small cell lung cancer cells. *Frontiers in immunology*, 15, 1268652.
<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1268652/pdf>
- Martínez, R. L. (2017). Manifestaciones clínicas del cáncer de pulmón. *Rev Esp Patol Torac*, 29(2), 35-37.
<https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-5.pdf>
- Matos, P. S., López, W. P. V., Campos, W. A. F., Ruiz, G. Z., & Sotelo, C. G. M. (2024). Cancer situation in Latin America and its public policies. *Salud, Ciencia y Tecnología-Serie de Conferencias*, (3), 707.
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9872412.pdf>
- Milian, L., Mata, M., Alcacer, J., Oliver, M., Sancho-Tello, M., Martín de Llano, J. J., ... & Carda, C. (2020). Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro. *PLoS one*, 15(2), e0228909.
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0228909&type=printable>
- Milian, L., Monleon-Guinot, I., Sancho-Tello, M., Galbis, J. M., Cremades, A., AlmenarOrdaz, M., ... & Mata, M. (2022). In vitro effect of Δ^9 -

tetrahydrocannabinol and cannabidiol on cancer-associated fibroblasts isolated from lung cancer. International Journal of Molecular Sciences, 23(12), 6766. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/12/6766>

MINSA (2021) Análisis del Cáncer en La República de Panamá 2015 2020 https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciongeneral/ppt_de_cancer_en_panama_2015_-_202149.pdf

MINSA (2025) REGISTRO NACIONAL DEL CÁNCER DE PANAMÁ (RNCP)
BOLETÍN
ESTADÍSTICO https://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicaciongeneral/boletin_registro_nacional_de_cancer_de_panama_2021-2023.pdf

Misri, S., Kaul, K., Mishra, S., Charan, M., Verma, A. K., Barr, M. P., ... & Ganju, R. K. (2022). Cannabidiol inhibits tumorigenesis in cisplatin-resistant non-small cell lung cancer via TRPV2. Cancers, 14(5), 1181. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/5/1181>

Moholkar, D. N., Kandimalla, R., Jeyabalan, J., Yan, J., Song, Z. H., Aqil, F., & Gupta, R. C. (2025). Targeted Oral Delivery of Exosomal Formulation of Cannabidiol against Lung Cancer. Advanced Therapeutics, 2400362.

O'Brien, K. (2022). Cannabidiol (CBD) in cancer management. Cancers, 14(4), 885. <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/4/885/pdf>

Park, Y. J., Na, H. H., Kwon, I. S., Hwang, Y. N., Park, H. J., Kwon, T. H., ... & Kim, K. C. (2022). Cannabidiol regulates PPAR γ -dependent vesicle formation as well as cell death in A549 human lung cancer cells. Pharmaceuticals, 15(7), 836. <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/7/836>

Rodríguez, M. E. G., Márquez, A. B., Reyes, E. R., Escobar, Y. G., Cabarco, Y. T., & Chacón, M. A. C. (2018). El cáncer del pulmón: algunas consideraciones epidemiológicas, del diagnóstico y el tratamiento. Revista Archivo Médico de Camagüey, 22(5), 781-802.

<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicocamaguey/amc-2018/amc185l.pdf>

Salles, É. L., Naeini, S. E., Khodadadi, H., Bhandari, B., Rezaee, S., Threlkeld, E., ... & Baban, B. (2023). Inhalant cannabidiol impedes tumor growth through decreased tumor stemness and impaired angiogenic switch in NCIH1437induced human lung cancer model. *Human Cell*, 36(3), 1204-1210.

Santiago Ruiz, H. (2025). Cáncer de Pulmón: panorama actual, retos y avances en el tratamiento.

https://titula.universidadeuropea.es/bitstream/handle/20.500.12880/12735/22053844_tfg_Hector_SantiagoRuiz-1.pdf.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Sanz González, I. (2021). Estudio del efecto modulador de los agonistas de cannabinoides en el microambiente tumoral en cáncer de pulmón. <https://riunet.upv.es/bitstreams/b7001115-a5de-40cf-a761-3c31cfb74697/download>

Sawtelle, L., & Holle, L. M. (2021). Use of cannabis and cannabinoids in patients with cancer. *Annals of Pharmacotherapy*, 55(7), 870-890.

Seltzer, E. S., Watters, A. K., MacKenzie, D., Granat, L. M., & Zhang, D. (2020). Cannabidiol (CBD) as a promising anti-cancer drug. *Cancers*, 12(11), 3203. <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/11/3203?ref=healthdecider.com>

Schilling, S., Melzer, R., & McCabe, P. F. (2020). Cannabis sativa. *Current Biology*, 30(1), R8-R9. [https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822\(19\)31379-X.pdf](https://www.cell.com/current-biology/pdf/S0960-9822(19)31379-X.pdf)

Shojaei, S., Pourmadadi, M., Homayoonfal, M., Behnamrad, P., Fathi-karkan, S., Rahdar, A., ... & Pandey, S. (2024). Revolutionizing lung cancer treatment: nanotechnology-driven advances in targeted drug delivery and novel therapeutic strategies. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 101, 106186.

Todorova, J., Lazarov, L. I., Petrova, M., Tzintzarov, A., & Ugrinova, I. (2021). The antitumor activity of cannabidiol on lung cancer cell lines A549 and H1299: the

- role of apoptosis. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 35(1), 873-879.
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13102818.2021.1915870>
- Urbina Jara, LK. (2015). Fitocannabinoides como posibles agentes moduladores de la transición epitelio-mesénquima en cáncer de pulmón. Universitat Politècnica de València. <https://riunet.upv.es/handle/10251/146753>
- Vasileios, I., Milas, G. P., & Zareifopoulos, N. (2022). Antitumorigenic effect of cannabidiol in lung cancer: what do we know so far?—A mini review. *Iranian biomedical journal*, 26(6), 406.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9841221/pdf/ibj-26-406.pdf>
- Waissengrin, B., Leshem, Y., Taya, M., Meiri, D., Merimsky, O., Shamai, S., ... & Rubinek, T. (2023). The use of medical cannabis concomitantly with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: A sigh of relief?. *European Journal of Cancer*, 180, 52-61.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804922017671>
- Woerdenbag, H. J., Olinga, P., Kok, E. A., Brugman, D. A., van Ark, U. F., Ramcharan, A. S., ... & Nijkamp, M. W. (2023). Potential, limitations and risks of cannabis-derived products in cancer treatment. *Cancers*, 15(7), 2119. <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/7/2119>
- Ye, Q., Gui, C., Jin, D., Zhang, J., Zhang, J., Ma, N., & Xu, L. (2024). Synergistic effect of cannabidiol with dasatinib on lung cancer by SRC/PI3K/AKT signal pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 173, 116445.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332224003299>
- Zhang, Y., Vaccarella, S., Morgan, E., Li, M., Etxeberria, J., Chokunonga, E., ... & Bray, F. (2023). Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *The Lancet Oncology*, 24(11), 1206-1218.

Anexos

Anexo1. Checklist CASP para revisiones sistemáticas

Sección A: ¿Son válidos los resultados de la revisión?				
Preguntas	Si	No	No puedo decirlo	Comentarios
1. ¿La revisión respondió claramente a la respuesta de investigación?				
2. ¿Los autores identificaron los artículos científicos correctos?				
3. ¿Cree que se incluyeron todos los estudios importantes y relevantes?				
4. ¿Los autores de la revisión hicieron lo suficiente para evaluar la calidad de los estudios incluidos?				
5. Si los resultados de la revisión se han combinado, ¿Era razonable hacerlo?				
Sección B: ¿Cuáles son los resultados?				
6. ¿Cuáles son los resultados generales de la revisión?				
7. ¿Qué tan precisos son los resultados?				
Sección C: ¿Ayudarán los resultados a nivel local?				
8. ¿Se pueden aplicar los resultados a la población local?				
9. ¿Se consideraron todos los resultados importantes?				
10. ¿Los beneficios valen la pena los daños y costos?				