



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Efectos terapéuticos del cannabidiol (CBD) sobre la cognición en pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autora: Verónica Pastor Aracil
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1.	<i>RESUMEN</i>	1
2.	<i>INTRODUCCIÓN</i>	2
2.1.	Composición de la planta del Cannabis.....	3
2.2.	Componentes del Sistema Endocannabinoide.....	4
2.3.	Papel funcional del Sistema Endocannabinoide.....	6
2.4.	Características generales del perfil farmacológico del cannabidiol (CBD).....	7
2.5.	Interés del CBD como agente procognitivo.....	9
3.	<i>OBJETIVOS</i>	11
3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	11
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
4.	<i>MATERIAL Y MÉTODOS</i>	12
5.	<i>RESULTADOS</i>	15
5.1.	Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a esquizofrenia.....	15
5.2.	Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a enfermedades neurológicas.....	20
5.3.	Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a la exposición a sustancias de abuso.....	28
6.	<i>DISCUSIÓN</i>	34
6.1.	Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en esquizofrenia.....	34
6.2.	Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en enfermedades neurológicas.....	36
6.3.	Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en la exposición a sustancias de abuso.....	38
7.	<i>CONCLUSIONES</i>	40
8.	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	41

1. RESUMEN

Objetivo: revisar la literatura científica relacionada con el potencial terapéutico del cannabidiol (CBD) sobre la mejora de las alteraciones cognitivas asociadas a determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas.

Método: Revisión bibliográfica y análisis crítico de los artículos recuperados mediante consulta directa, vía internet, de las siguientes bases de datos: MEDLINE (buscador Pubmed), Scopus y Embase, publicados entre 2012 y 2022. La ecuación de búsqueda se formuló utilizando los siguientes descriptores: “Cannabidiol”, “Cognition” y “Cognition Disorders”. Además, se utilizaron los filtros de “Humans”, “Other animals” y “10 years” para restringir la búsqueda.

Resultados: De las 790 referencias recuperadas, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 15 artículos. Se subdividieron por bloques en referencia al tipo de enfermedad estudiada y por la población estudiada, animales o humanos. Se realizó el análisis crítico de 4 artículos en enfermedades psiquiátricas, 7 estudios en enfermedades neurológicas y 3 estudios en la exposición a sustancias de abuso.

Conclusión: los ensayos preclínicos y clínicos analizados en esta revisión bibliográfica demuestran que el CBD presenta un potencial como futuro tratamiento en la mejora de la cognición y funcionalidad de trastornos neuropsiquiátricos. Sin embargo, existe una evidencia limitada sobre la eficacia terapéutica y seguridad del CBD en humanos. Por tanto, es conveniente que las investigaciones futuras se centren en averiguar los mecanismos neurobiológicos subyacentes sobre la acción del CBD, así como de realizar estudios en humanos que sean aleatorizados, controlados con placebo y con una amplia muestra de pacientes para conseguir obtener más información acerca de la eficacia y seguridad del CBD en el manejo de los déficits cognitivos inducidos por determinados trastornos neurológicos o psiquiátricos.

Palabras clave: Cannabidiol, cognición, aprendizaje, memoria, déficit cognitivo, trastorno psiquiátrico, enfermedad neurológica.

2. INTRODUCCIÓN

El cannabis (también conocido como marihuana, hierba, “weed” y otras denominaciones), es el psicotrópico de origen asiático que se obtiene de la planta *Cannabis sativa*, utilizada con fines recreativos, textiles, religiosos y medicinales. Pertenece a la familia Cannabaceae y fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Actualmente, la clasificación botánica subdivide tres especies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, además de una serie de variedades. La marihuana, obtenida de la trituración de flores, hojas y tallos secos, se considera una de las sustancias de abuso más comúnmente consumidas a nivel mundial. Se estima que en la Unión Europea y en el año 2019, 91,2 millones de adultos (de 15 a 64 años), o el 27,4% de este grupo de edad, han probado el cannabis en algún momento de su vida. (1)

En los últimos años, numerosas investigaciones han apoyado la legalización de la marihuana por el potencial terapéutico de los derivados purificados del cannabis. Existe un avance cuantitativo y cualitativo en el conocimiento de estas sustancias y sus mecanismos de actuación a nivel del organismo humano, consecuencia de la descripción de un sistema endógeno de señalización ampliamente distribuido en el organismo y que contiene las dianas sobre las que actúan los cannabinoides vegetales: el Sistema Endocannabinoide o Sistema Cannabinoide Endógeno (SCE). Otra de las razones que explica el auge de la investigación sobre los cannabinoides es las expectativas que se han formado en las posibles aplicaciones terapéuticas de estas sustancias, ya que la manipulación farmacológica de ese sistema con moléculas selectivas dirigidas a determinadas dianas puede conceder beneficios terapéuticos en diversas patologías, algunas de ellas sin tratamiento farmacológico eficaz.

Dada las características propias y la amplia distribución de los componentes, el SCE presenta una regulación fisiológica y una farmacología muy complejas. Como resultado, la señalización endocannabinoide regula numerosos procesos fisiológicos (centrales y periféricos) en todos los estadios de la vida, tales como la ingesta, el apetito, la sensación de dolor, el control motor, la memoria, el aprendizaje, la transmisión sináptica, la nocicepción, la neuroprotección, etc. (2)

2.1. Composición de la planta del Cannabis.

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta *Cannabis sativa*. Tienen una estructura carbocíclica con 21 carbonos y están formados generalmente por 3 anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. No fue hasta 1964 cuando se produjo el aislamiento del primer cannabinoide de *C. Sativa*, el Δ^9 -**tetrahidrocannabinol (o THC)**, considerado el principal responsable de las propiedades psicoactivas de la planta. Su descubrimiento dio lugar a la descripción de dianas farmacológicas, los receptores endocannabinoides, y de sus ligandos endógenos. (3)

El Δ^9 - THC es el fitocannabinoide con más potencia psicoactiva, por lo que tiene mayor relevancia farmacológica y toxicológica. Tiene afinidad por los receptores CB1 y CB2 (rCB1 y rCB2) del sistema endocannabinoide, pero la eficacia es menor sobre el rCB2 que sobre el rCB1. Es el principal cannabinoide en producir euforia y sensación placentera y de bienestar como resultado de los efectos inhibidores neuronales y activación del sistema de recompensa. El Δ^8 - THC tiene un perfil farmacológico semejante, aunque sus efectos son más débiles y sólo aparece en algunas variedades de la planta. (3)

El **cannabidiol (CBD)** es el segundo componente más abundante de la planta. A diferencia del THC, carece de efectos que produzcan alteraciones en la percepción o la cognición, por lo que se están investigando sus posibles efectos clínicos. Parece que atenúa los sentimientos de ansiedad o de pánico inducidos por dosis altas de THC (0,5 mg/kg), por lo que actúa como antagonista, es decir, contrarresta los efectos adversos del THC. Se ha estudiado su papel neuroprotector como antioxidante frente a los efectos oxidativos en las neuronas por la liberación del neurotransmisor excitador glutamato. También se ha relacionado con efectos beneficiosos en enfermedades inflamatorias autoinmunes, por su acción sobre la inhibición de diversas citoquinas(3)

Otro cannabinoide presente en la planta es el **cannabinol (CBN)**. Tiene propiedades psicoactivas, pero se corresponden con una décima parte de las descritas para el THC. Presenta una afinidad tres veces mayor por el rCB2 y dos veces menos por el rCB1 con respecto a THC. (3)

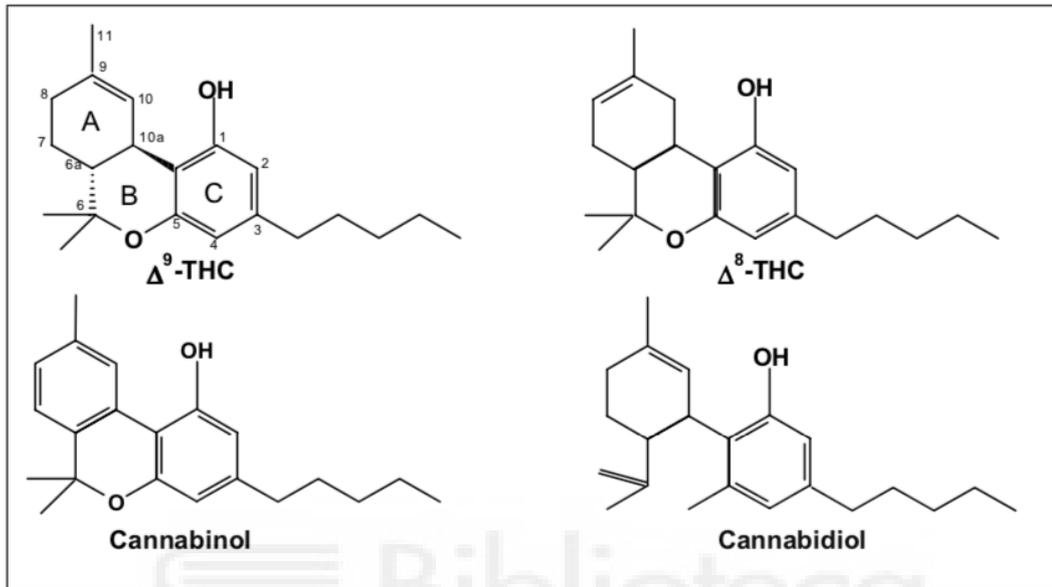


Figura 1. Estructura química de los cannabinoideos principales.

2.2. Componentes del Sistema Endocannabinoide.

Dos décadas después del descubrimiento del THC se descubrió que los principios activos del Cannabis realizan sus efectos psicotrópicos gracias a la activación de una serie de **receptores de membrana** presentes en las células nerviosas, los **rCB₁** y **rCB₂**, de la familia de los receptores acoplados a proteínas G. (2)

Los rCB1 son los más abundantes entre los receptores unidos a proteína G en el sistema nervioso central de mamíferos (SNC). Están presentes mayoritariamente en ganglios basales, cerebelo e hipocampo. Están implicados en la modulación de la liberación de varios neurotransmisores excitadores e inhibitorios en áreas relacionadas con funciones cognitivas, memoria, dolor, coordinación motora, ansiedad, percepción sensorial y funciones endocrinas. Los rCB1 presentan una estrecha relación entre su distribución y los efectos farmacológicos de los compuestos cannabinoideos.

Los rCB2, al contrario que los rCB1, se encuentran predominantemente en estructuras del sistema inmune (línea linfóide, línea mielóide, células gliales del SNC y bazo) y células hematopoyéticas. Sin embargo, también están presentes en el SNC, concretamente en neuronas y células gliales, aumentando su presencia en procesos de inflamación o lesión tisular. (4)

El descubrimiento del sistema endocannabinoide promovió la investigación para identificar **ligandos endógenos** de los receptores cannabinoideos, denominados endocannabinoideos. Son compuestos derivados de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente del ácido araquidónico. Los primeros ligandos identificados son la anandamida o N-araquidoniletanolamina (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG). La AEA actúa como un agonista parcial de los rCB1 y rCB2, mientras que el segundo ligando identificado actúa como agonista total sobre ellos y con más potencia que la AEA, además de que su concentración en cerebro es mucho mayor que la de AEA (2) La AEA es sintetizada por la fosfolipasa D y se degrada por acción de la amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH). Por otro lado, el 2-AG se genera a partir de fosfolípidos de membrana y su degradación se produce gracias a la acción de la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en ácido araquidónico y glicerol.

A nivel fisiológico, los endocannabinoideos actúan como neuromoduladores, inhibiendo la liberación de otros neurotransmisores tanto excitadores (glutamato) como inhibidores (GABA). Como respuesta a una despolarización, la neurona postsináptica libera los endocannabinoideos en la hendidura sináptica lo que provoca la estimulación de los receptores cannabinoideos (principalmente el rCB1) sobre la neurona presináptica. Esta activación presináptica implica la inhibición de la liberación de los neurotransmisores.

Por otra parte, el desarrollo de ligandos sintéticos potentes y selectivos de los rCB1 y rCB2 ha sido una finalidad fundamental perseguido por investigadores científicos en universidades y por la industria farmacéutica. Se diseñaron análogos sintéticos derivados del Δ^9 -THC con propiedades terapéuticas, como la nabilona y el dronabinol. Ambos son usados por sus propiedades antieméticas

para paliar las náuseas y vómitos causados por tratamientos quimioterápicos. Se han desarrollado una variedad de ellos, todos con efecto agonista, como HU210 con alta afinidad por el rCB1, o CP55940 que aumenta considerablemente la potencia terapéutica del Δ^9 -THC. También se han descubierto cannabinoides sintéticos antagonistas como el SR141716A o rimonabant, que antagoniza el efecto de la anandamida con gran afinidad por CB1. (5)

2.3. Papel funcional del Sistema Endocannabinoide

El sistema endocannabinoide (SEC) desempeña un papel clave en el funcionamiento normal del sistema nervioso. La función principal del SEC es actuar como neuromodulador regulando la liberación de diversos neurotransmisores, por lo que juega un rol fundamental en diversas funciones neuronales, destacando el aprendizaje y la memoria, la conducta emocional, el refuerzo y la motivación, la ingesta, el metabolismo, el dolor o la neuroprotección.

El THC puede alterar el funcionamiento del hipocampo y de la corteza prefrontal, regiones del cerebro que median el afrontamiento de estrés, la ansiedad, la memoria o la atención, entre otros. Por tanto, el consumo de altas dosis de la droga puede producir alteraciones evidentes en la memoria y el aprendizaje, así como episodios de psicosis aguda en los que se incluyen alucinaciones, delirio y pérdida del sentido de identidad. (2)

Por otro lado, el consumo de cannabis también puede provocar alteraciones en la actividad motora, es decir, el THC puede alterar el funcionamiento del cerebelo y los ganglios basales. Los consumidores sufren modificaciones en la actividad motora, sedación o aumento del tiempo de reacción motora. Por consiguiente, los consumidores de cannabis tienen dificultades en la conducción de vehículos, así como en la realización de deportes u otras actividades físicas. Además, el THC estimula las neuronas dopaminérgicas de la vía mesolímbica, consideradas como neuronas del placer, activando el sistema de recompensa. Dicha estimulación produce efectos placenteros tras liberar dopamina en cantidades

mayores a las normales, contribuyendo a las propiedades adictivas de la droga.
(2)

2.4. Características generales del perfil farmacológico del cannabidiol (CBD).

En términos generales, el CBD es el fitocannabinoide mayoritario de la planta que, a diferencia del THC, carece de propiedades adictivas y no produce alteraciones cognitivas o psiquiátricas. Este mejor perfil de seguridad puede estar relacionado con la ausencia de propiedades agonistas directas sobre el rCB1.

El CBD tiene como particularidad que actúa sobre más de 65 dianas, dando idea de su amplio y versátil perfil farmacológico que justifica su potencial terapéutico en diferentes condiciones patológicas. Entre las dianas sobre las que actúa el CBD conforme a lo que se ha descrito hasta la fecha, se pueden enumerar las siguientes (ver Figura 2): el receptor de serotonina 5-HT_{1A}, el receptor 55 acoplado a proteínas G (GPR55), el receptor potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1), el receptor activado por proliferadores peroxisomales de tipo gamma (PPAR γ), el transportador de nucleósidos equilibrado de tipo 1 (ETN1), la proteína de unión a ácidos grasos (FABP), el factor nuclear eritroide 2 (NRF2), canales de calcio tipo T activados por voltaje, receptores de adenosina y glicina, receptores opioides mu y delta, el canal aniónico dependiente de voltaje 1 (VDAC1), entre otros. (6)

Aunque los primeros estudios *in vitro* respaldan la actuación del CBD como antagonista del rCB1 y como agonista inverso del rCB2, los estudios *in vivo* sugieren que la actividad del CBD en los receptores cannabinoides es limitada. Numerosas revisiones sistemáticas concluyen que los efectos del CBD sobre los rCB1 se deben a efectos de modulación alostérica negativa. También se ha indicado en algunos estudios la inhibición por parte del CBD de la recaptación de anandamida (AEA) y de su metabolización por la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), mecanismos sugeridos por los que el CBD podría activar

indirectamente el rCB1. En el caso del rCB2, el CBD parece que podría actuar como agonista inverso, pero sólo a concentraciones muy altas. (6)

Por otro lado, estudios *in vitro* e *in vivo* revelaron que el CBD induce respuestas fisiológicas a través de los receptores 5-HT_{1A}, fundamentales en los efectos serotoninérgicos implicados en la ansiedad y en la depresión. Aunque no está claro, estudios adicionales *in vitro* e *in vivo* sugieren que el 5HT_{1A} es el principal receptor relacionado con los efectos neuroprotectores del CBD, ya que podrían estar implicados en interacciones alostéricas con el sitio de unión del receptor y/o interferencia con diversas vías de señalización intracelular. (7)

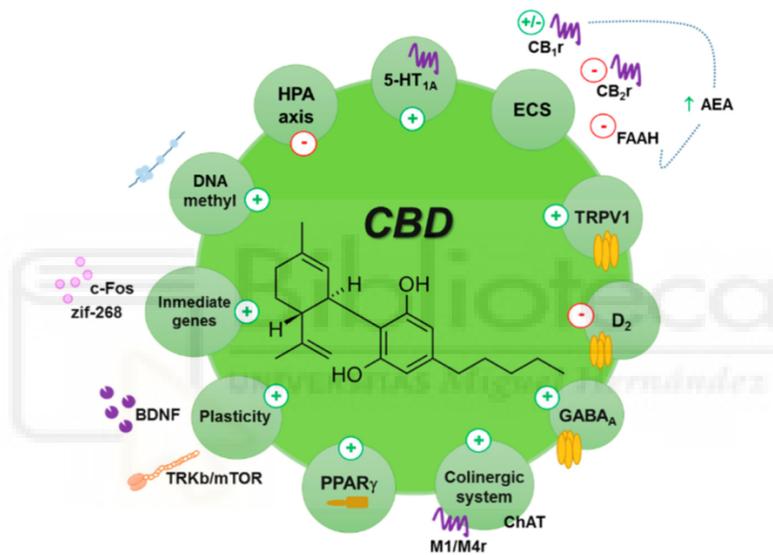


Figura 2. Representación esquemática de los principales mecanismos de acción del CBD.

Es por todo ello que las investigaciones realizadas con modelos animales han demostrado que el CBD presenta propiedades ansiolíticas, antidepresivas, antipsicóticas, antiinflamatorias, antipsicóticas, antiepilépticas y neuroprotectoras, lo que propone al CBD como posible agente terapéutico para el abordaje de diferentes trastornos psiquiátricos, neurológicos y por consumo de drogas.

Cabe destacar que en 2010 se aprobó por primera vez en Reino Unido el medicamento Sativex®, combinación 1:1 de Δ^9 -THC y CBD para el tratamiento de pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple (EM) que no han respondido de forma adecuada a otros medicamentos

antiespásticos. Seguidamente, en 2018 fue aprobado Epidiolex® por la Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA), tras la demostración de su efectividad y seguridad en el tratamiento complementario de convulsiones asociadas a síndromes epilépticos infantiles refractarios, Lennox-Gastaut o Dravet, en pacientes desde los dos años. (8,9)

2.5. Interés del CBD como agente procognitivo

Los trastornos neuropsiquiátricos se suelen asociar con la aparición de alteraciones cognitivas, incluidos los déficits de aprendizaje y memoria, pudiendo destacar como ejemplo la esquizofrenia. En este sentido, los medicamentos antipsicóticos presentan una limitada eficacia en la mejora de la cognición, por lo que el desarrollo de nuevas estrategias farmacológicas puede ser útil para mejorar el abordaje de ciertos aspectos cognitivos deteriorados en este tipo de pacientes, mejorando así su calidad de vida.

Los efectos positivos del CBD sobre la esfera cognitiva se relacionaron en primera instancia con su capacidad de atenuar las alteraciones inducidas por el THC, contrarrestando los efectos psicóticos o el deterioro cognitivo que se deriva del consumo de cannabis. Asimismo, el potencial terapéutico del CBD como agente procognitivo se ha relacionado con su capacidad antiinflamatoria y neuroprotectora mediante la modulación de la expresión de citoquinas proinflamatorias y del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Por ejemplo, en un modelo animal de encefalopatía hepática se observó la mejora de la actividad cognitiva y locomotora tras el tratamiento crónico con CBD, ya que se disminuyó la expresión de los receptores TNF (Factor de Necrosis Tumoral) de tipo 1 y se restauraron (aumentaron) los niveles de BDNF en el cerebro. (7)

El CBD presenta un papel importante y novedoso para mejorar la cognición gracias a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, así como a la regulación de la señalización mediada por diversos neurotransmisores como la serotonina, la dopamina o la adenosina. Estudios preclínicos y clínicos de trastornos inflamatorios demuestran que el tratamiento con CBD mejoró el

desarrollo de tareas de aprendizaje, así como los procesos de consolidación de la memoria. Por otro lado, se ha evidenciado que el CBD presenta potencial como agente antipsicótico contra los síntomas positivos y negativos en pacientes con esquizofrenia. (10)

Por todo ello, y aunque los mecanismos de acción relacionados con el potencial procognitivo del CBD no estén todavía bien definidos, la evidencia de la que se dispone motiva la realización de estudios centrados en evaluar las acciones del CBD como un enfoque interesante y novedoso para el tratamiento de las alteraciones cognitivas que se asocian a diversos trastornos neurológicos o psiquiátricos. Por ello, en el presente trabajo se han revisado los estudios centrados en evaluar el potencial terapéutico del CBD en la mejora de diversos aspectos cognitivos desde un enfoque traslacional, incluyendo tanto estudios clínicos como preclínicos.



3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Como objetivo general se plantea revisar la literatura científica relacionada con los efectos terapéuticos del CBD sobre las deficiencias cognitivas asociadas a diversas enfermedades psiquiátricas y neurológicas.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- Conocer el posible papel terapéutico del CBD en la mejora de las alteraciones cognitivas asociadas a trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia.
- Evaluar los potenciales efectos procognitivos asociados al uso de CBD en el contexto de diversas enfermedades neurológicas como la epilepsia.
- Conocer el papel del CBD como atenuante de los déficits cognitivos inducidos por exposición a sustancias de abuso (alcohol, cannabis).
- Identificar los mecanismos de acción que podrían estar implicados en los efectos procognitivos del CBD.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología empleada para la realización de esta revisión se ha basado en una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE a través del buscador Pubmed, EMBASE y SCOPUS. Las palabras clave utilizadas fueron cannabidiol, cognition y cognition disorders. Además, se consultó la terminología médica Thesaurus elaborada por la *National Library of Medicine* de Estados Unidos (MeSH), y se elaboró la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos MEDLINE:

((("Cannabidiol"[Mesh]) OR ("Cannabidiol"[Title/Abstract])) AND ("Cognition"[Mesh]) OR ("Cognition Disorders"[Mesh]) OR ("Cognition"[Title/Abstract]) OR ("Cognition Disorders"[Title/Abstract]))

Palabra clave	DeCS	MeSH
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol
Cognición	Cognición	Cognition
Trastorno cognitivo	Trastorno cognitivo	Cognition Disorders

Con la utilización de los descriptores se centró la búsqueda en un concepto determinado, evitando de este modo emplear palabras similares con disparidad de significado. Así mismo, se utilizó dicha ecuación de búsqueda adaptada a las diferentes bases de datos consultadas, junto con los operadores booleano AND y OR, con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda combinando las palabras clave entre ellas.

A continuación, los criterios de inclusión y exclusión aplicados para la selección de las referencias manejadas fueron los siguientes:

❖ Criterios de inclusión:

- Referencias científicas publicadas en español o inglés.
- Referencias científicas publicadas entre los años 2012 y 2022.
- Ensayos realizados en humanos y animales.

- Publicaciones científicas que analicen el papel del CBD en el deterioro cognitivo, ya sea causado por un trastorno neurológico, psiquiátrico o como método preventivo y de mejora en pacientes sanos.
- ❖ Criterios de exclusión:
- Artículos no centrados en un déficit cognitivo a estudio ni en el papel del CBD como agente procognitivo.
 - Revisiones de literatura, cartas al editor o meta-análisis.
 - Referencias a las que no se tuviera acceso a través de la biblioteca de la UMH.

En la búsqueda inicial se recogieron un total de 790 artículos en las diferentes bases de datos:

- MEDLINE (vía Pubmed): 190 resultados
- EMBASE: 574 resultados
- SCOPUS: 26 resultados

Para acotar la búsqueda se utilizó la metodología PRISMA (ver Figura 3) y, tras aplicar criterios de inclusión y exclusión se redujeron a 478 artículos. Posteriormente, tras una revisión temática conforme a los títulos se descartaron 419 artículos, quedando 59. Seguidamente, se excluyeron 28 artículos con la lectura de los *Abstracts* quedando 31. Para finalizar, se desecharon por texto completo aquellos que no aportaban información para nuestro objetivo, que no profundizaban en la temática planteada o con los que se obtuvo información repetida. Finalmente, se seleccionaron 14 artículos para su revisión y análisis crítico.

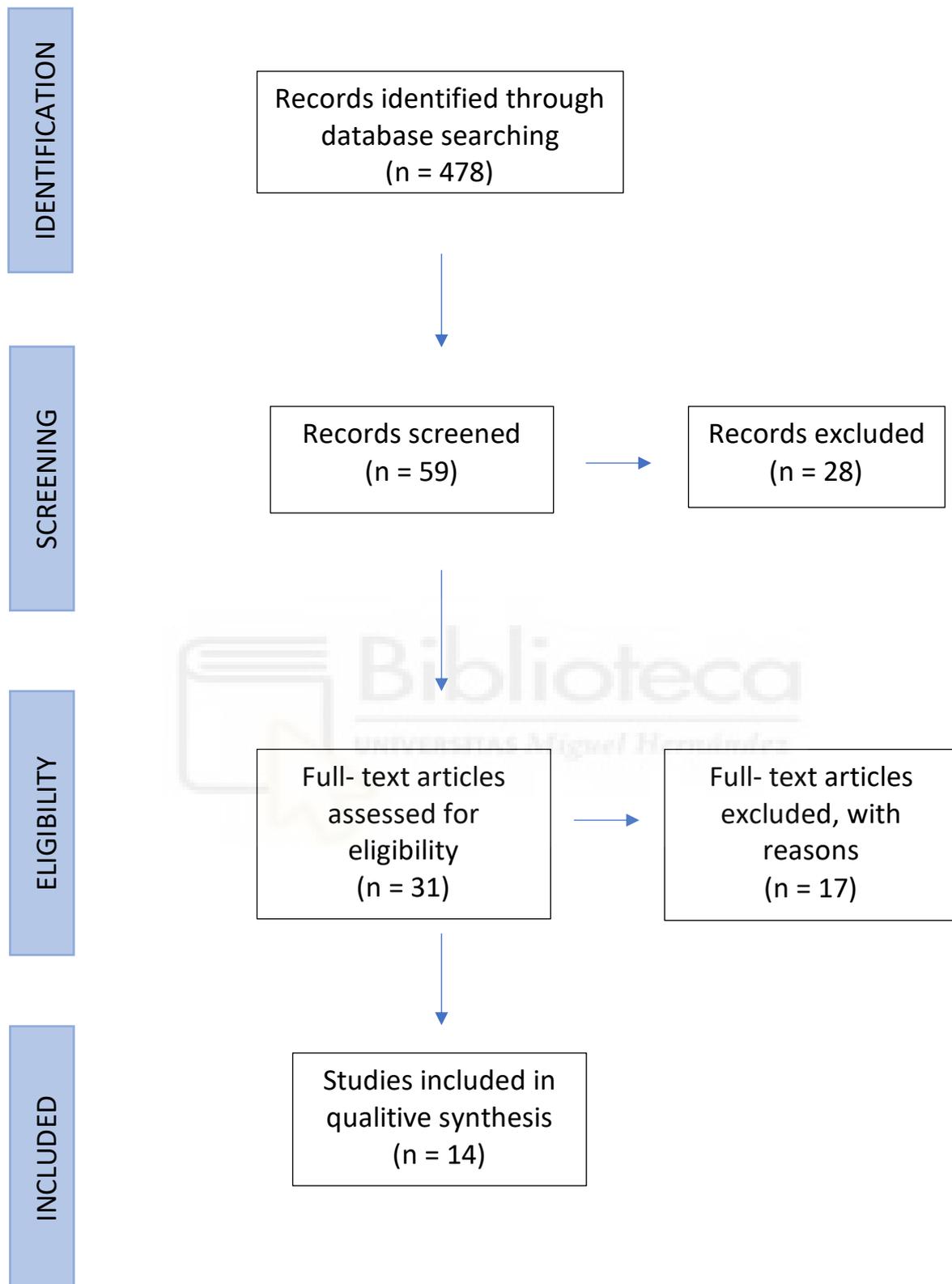


Figura 3. Algoritmo sobre la metodología empleada para la selección de artículos basada en PRISMA. (11)

5. RESULTADOS

En este apartado se abordan en diferentes bloques las evidencias sobre los efectos del CBD en relación con su posible papel terapéutico en la mejora de alteraciones cognitivas asociadas a diferentes trastornos o situaciones clínicas. La subdivisión se realiza según el tipo de enfermedad estudiada, así como conforme a los tipos de estudios en humanos o en animales.

5.1. Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a esquizofrenia.

En este primer bloque se muestran 4 estudios en los que se analiza el efecto del CBD sobre los dominios cognitivos relevantes para la esquizofrenia.

- Evidencia en humanos

El estudio de Jaime C Hallak y cols. (12) evaluó la función cognitiva de pacientes esquizofrénicos tras la administración de una sola dosis de CBD. En la primera sesión experimental los pacientes se sometieron a pruebas de habituación y estimulación, sin administración de fármacos. En la segunda sesión experimental, los participantes se dividieron en tres grupos, y recibieron 300 mg de CBD, 600 mg de CBD y placebo, respectivamente. Tras el Test de Colores y Palabras de Stroop (*Stroop Colour and Word Test, SCWT*) se observó que los grupos que recibieron placebo y 300 mg de CBD obtuvieron menor número de errores en la segunda sesión experimental, siendo dicha diferencia estadísticamente significativa. En cambio, en el grupo que recibió 600 mg de CBD, aunque también se observó disminución de errores, se presentó sólo una tendencia a la significación estadística (Figura 4).

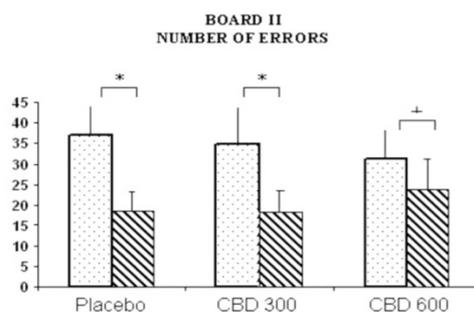


Figura 4. Número medio de errores en el SCWT para cada grupo experimental. Barra con puntos representa los errores de la sesión I (sin administración de fármacos) y barra con rayas representa la sesión II (tras administración CBD y placebo).

El estudio de Philip McGuire y cols. (13) evaluó los efectos del CBD (1000 mg/día) frente al placebo sobre el rendimiento cognitivo y los síntomas psicóticos positivos y negativos de pacientes con esquizofrenia. El CBD fue administrado como tratamiento adyuvante a su medicación antipsicótica. Las evaluaciones se realizaron antes y después del tratamiento mediante la Escala Breve de la Cognición en la Esquizofrenia (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) y la Escala de Síndrome Positivo y Negativo (Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS) entre otras. Los resultados mostraron una mejora cognitiva en el grupo de CBD, aunque no alcanzó la significación estadística. El análisis post hoc reveló una mejora en la velocidad motora significativamente mayor en el grupo de CBD en comparación con el grupo placebo, pero una mejora no significativa en las funciones ejecutivas. Además, los síntomas psicóticos positivos se redujeron desde el inicio hasta el final del tratamiento de CBD, pero los síntomas psicóticos negativos no obtuvieron cambios significativamente diferentes entre el grupo de CBD y placebo (Figura 5).

En la Escala de Impresiones Clínicas Globales (Clinical Global Impressions Scale, CGI), una proporción elevada del grupo de CBD fue calificada por su médico como “mejorados” en comparación con el grupo placebo (78,6% y 54,6%, respectivamente) al final del tratamiento. Esto se correspondió con una disminución de aquellos pacientes clasificados como moderada o gravemente enfermos (del 83,4 % al 54,8% en el grupo de CBD), y un aumento en la proporción de pacientes clasificados como leves o sin enfermedad (del 16,7 al 45,2% en el grupo CBD). Estas diferencias en las puntuaciones de CGI fueron significativas.

Domain	Range	Cannabidiol				Placebo				Analysis		
		Baseline Value (n=42)		Change to End of Treatment (n=41)		Baseline Value (n=44)		Change to End of Treatment (n=44)		Treatment Difference	95% CI	p
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
BACS composite score	N/A	32.21	6.04	3.48	3.03	32.91	7.16	2.14	3.44	1.31	-0.10, 2.72	0.068
Verbal memory	0-75	34.1	11.29	2.1	6.59	36.1	10.21	2.0	6.90	0.0	-2.9, 2.9	0.993
Working memory	0-28	15.5	3.95	1.9	3.46	15.9	4.61	0.8	3.04	1.0	-0.3, 2.3	0.141
Motor speed	0-100	61.5	12.99	6.1	9.82	61.0	16.60	2.1	11.74	4.2	0.1, 8.3	0.044
Verbal fluency	> 0	31.3	10.63	4.6	6.48	35.4	10.72	3.7	6.64	0.4	-2.5, 3.2	0.806
Attention and speed information processing	0-110	37.6	11.44	4.2	6.78	35.6	12.73	3.7	8.85	0.9	-2.4, 4.2	0.592
Executive functions	0-22	13.3	4.69	2.0	4.07	13.4	4.87	0.6	4.45	1.4	-0.1, 3.0	0.068

BACS=Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia.

Figura 5. Puntuaciones de la escala BACS por grupo de tratamiento.

En el estudio de Boggs D y cols. ⁽¹⁴⁾ se evaluó el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia mediante la batería cognitiva de consenso MATRICS (MATRICS Consensus Cognitive Battery, MCCB) en un ensayo con pacientes esquizofrénicos tras una dosis fija de 600 mg de CBD en comparación con placebo. No se observó un efecto significativo del fármaco en la puntuación de MCCB, y el análisis post hoc reveló que sólo los sujetos con placebo mejoraron con el tiempo (Figura 6). En cuanto a la psicopatología, hubo una reducción significativa de síntomas psicóticos totales en la escala PANSS a lo largo del tiempo, pero no hubo interacción significativa entre fármaco y tiempo.

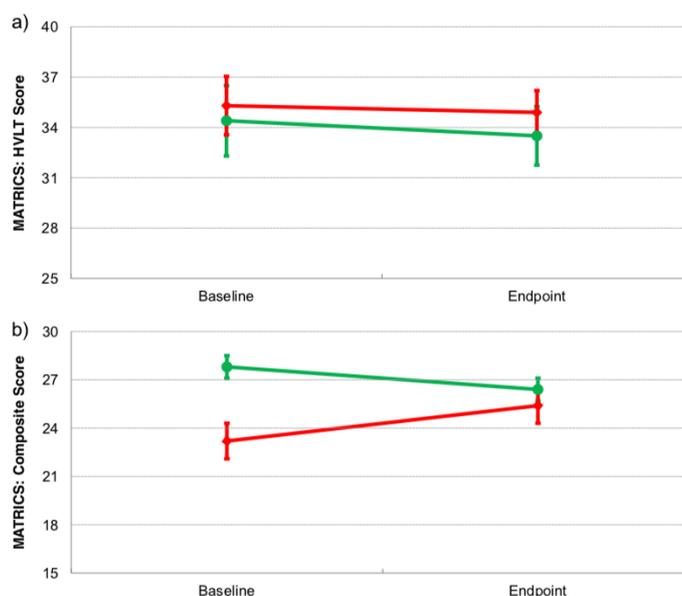


Figura 6. Puntuaciones de MATRICS al inicio y final del tratamiento con CBD o placebo. La línea verde corresponde al CBD y la línea roja al placebo.

- Evidencia en animales

En el estudio de Ashleigh L. Osborne y cols. ⁽¹⁵⁾ se evaluó el efecto del tratamiento crónico de CBD en la cognición (10 mg/kg, 2 veces al día durante 3 semanas) mediante las pruebas de Reconocimiento de Objetos Novedosos (Novel Object Recognition, NOR) y la alternancia del laberinto en T en un modelo de rata con infección prenatal mediante la administración de ácido polinosínico-policitídílico (poli I:C), con fenotipo similar a la esquizofrenia. Por un lado, un valor cercano a 1 en la prueba NOR indicaba mayor preferencia por el objeto novedoso, mientras que un valor cercano a 0 indicaba una mayor preferencia por el objeto familiar. El tratamiento con CBD mejoró significativamente las puntuaciones de las ratas POLY-CBD (ratas con infección prenatal + tratamiento con CBD) en comparación con POLY-VEH (ratas con infección prenatal + vehículo, solución salina), lo que indica que el CBD mejoró la memoria de reconocimiento (Figura 7a). Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el tiempo de exploración total de objetos (Figura 7b). Por otro lado, en la prueba del laberinto en T el tratamiento con CBD atenuó los déficits de memoria de trabajo en las crías poli I:C, aumentando el porcentaje de entradas correctas (Figura 8a). No hubo diferencias significativas entre los grupos control o los grupos de la descendencia poli I:C (POLY) sobre el tiempo de latencia de la primera entrada (Figura 8b).

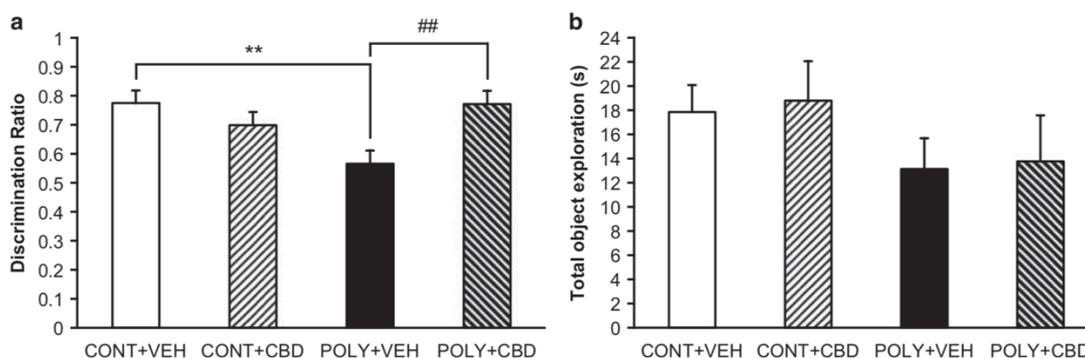


Figura 7. Efecto de la administración de cannabidiol (CBD) o vehículo (VEH) sobre la memoria de reconocimiento del control (CONT) y la descendencia poli I:C (POLY) en la prueba NOR.

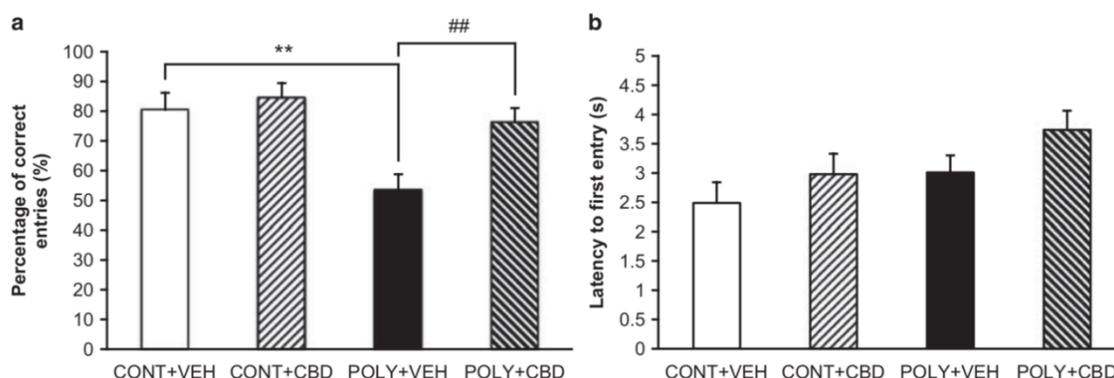


Figura 8. Efecto de la administración de CBD o VEH en la memoria de trabajo del CONT y la descendencia poli I:C (POLY) en la prueba de alternancia del laberinto en T.

Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a esquizofrenia					
Población estudio	Diseño del estudio	Intervención	Metodología de evaluación	Resultados	Referencias
Estudios clínicos					
28 pacientes (18 hombres) ambulatorios con más de 18 años y con diagnóstico de esquizofrenia.	N.D.	Se utilizaron dosis de 300 mg y 600 de CBD, vía oral en 2 sesiones experimentales con 1 mes de diferencia entre ellas.	Se utilizó la prueba de Colores y Palabras de Stroop (SCWT).	↓ número de errores en grupo placebo y grupo 300 mg de CBD.	(12)
88 pacientes entre 18 y 65 años de edad con al menos 1 respuesta parcial a antipsicóticos y haber recibido dosis estable de antipsicóticos al menos 4 semanas.	Ensayo fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos.	1000 mg/día de CBD (10 ml de una solución oral de 100 mg/ml) vs placebo, en dosis divididas mañana y noche, durante 8 semanas.	Escala PANSS, Escala BACS y Escala CGI.	↓ síntomas psicóticos positivos. ↑ % pacientes "mejorados" en escala CGI. ↑ rendimiento cognitivo sin significación estadística.	(13)
36 pacientes esquizofrénicos, hombres y mujeres de 18 a 65 años, con al menos 3 meses de tratamiento antipsicótico a dosis estables.	Estudio aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, doble ciego y de dosis fija.	600 mg/día de CBD, vía oral, durante 6 semanas.	Batería cognitiva de MATRICS y Escala PANSS.	No se observó efecto significativo del tratamiento. ↓ significativa en PANSS total.	(14)
Estudios en animales					
Ratas Sprague-Dawley, masculinas, recién nacidas.	N.D.	10 mg/kg de CBD intraperitoneal durante 3 semanas, 2 veces/día	Prueba NOR y prueba de alternancia del laberinto en T.	↑ memoria de reconocimiento y memoria de trabajo.	(15)

Tabla 1. Tabla resumen de los estudios clínicos y preclínicos que han evaluado los efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia.

Las abreviaturas utilizadas se corresponden con: No disponible (N.D.), Disminución (↓), Aumento (↑).

5.2. Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a enfermedades neurológicas.

- Evidencia en humanos

El estudio de Matthew D. Thompson y cols. ⁽¹⁶⁾ evaluó los efectos cognitivos y funcionales asociados al tratamiento de CBD (Epidiolex ®) en niños y adolescentes con **epilepsia** refractaria al tratamiento (TRE). El estado cognitivo se evaluó mediante la *NIH Toolbox Cognition Battery* (NIHTB-CB) con medidas de la función cognitiva, sensorial, motora y emocional, antes de iniciar el CBD y después de un año de tratamiento. Aunque hubo una mejora en la gravedad de las convulsiones, no hubo cambios significativos en la función cognitiva de aquellos participantes que recibieron una dosis estable de CBD. Se sugería una tendencia hacia una mejora cognitiva, pero no significativa.

El estudio de Giulia Alessandria y cols. ⁽¹⁷⁾ tuvo como objetivo principal la evaluación de cualquier variación en el rendimiento cognitivo de pacientes con **Esclerosis Múltiple** (EM) que comenzaron una terapia con una pulverización bucal de Sativex ® (THC/CBD). Los resultados se midieron mediante la batería de pruebas de la Evaluación Cognitiva Internacional para la EM (BICAMS) y se obtuvo una mejora de la velocidad de procesamiento y memoria verbal auditiva en los primeros 6 meses, que se mantuvo estable al año. No se observó una influencia negativa significativa sobre los cambios de humor y la ansiedad, y la espasticidad mejoró significativamente desde el principio.

- Evidencia en animales

El estudio de M.R. Pazos y cols. ⁽¹⁸⁾ tuvo como objetivo evaluar si la administración de 1 mg/kg de CBD después de una lesión hipóxico-isquémica (HI) en ratas recién nacidas producía efectos neuroprotectores a largo plazo. Uno de cada dos mil niño recién nacidos desarrollan encefalopatía por HI que suele conducir a la muerte o que puede causar secuelas graves y permanentes, por lo que el estudio de terapias complementarias para reducir el daño cerebral asociado a HI es de verdadera importancia.

En la prueba de NOR se obtuvo un rendimiento similar entre las ratas HI + CBD (HC) y los animales control que recibieron vehículo (HV), lo que se traduce en que el tratamiento con CBD del grupo HI previno el deterioro de la memoria de trabajo (Figura 9). Además, se realizó una resonancia magnética y una evaluación histológica para valorar la extensión de la lesión cerebral. En los animales HC el volumen de lesión cerebral se redujo en un 30% si se compara P37 (día posnatal 14) con P14 (día posnatal 37) (Figura 10). La evaluación histológica demostró que el CBD redujo la extensión del daño cerebral en una media de 1 punto entre HC y HV, considerándose pocas neuronas dañadas (Figura 11).

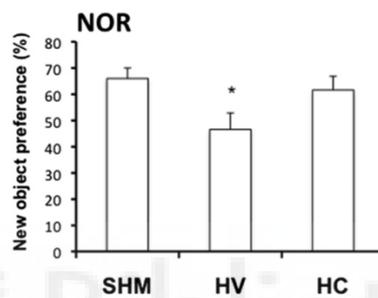


Figura 9. Prueba de reconocimiento de objetos novedosos.

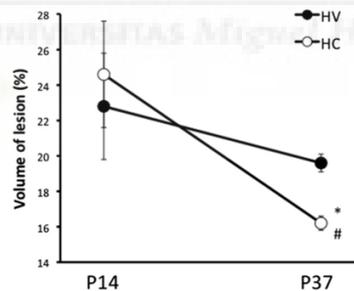


Figura 10. Resultados del volumen de lesión cerebral a partir de las imágenes de RM.

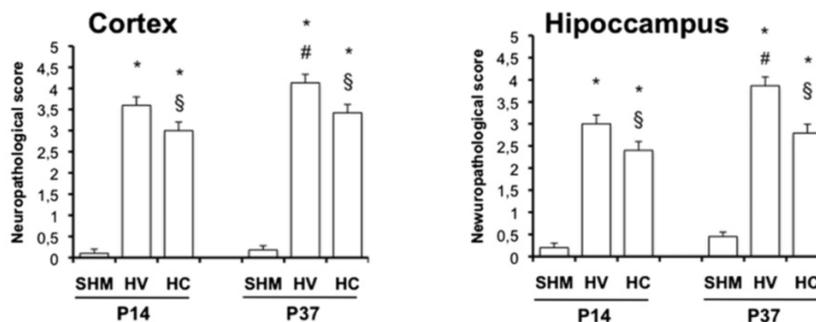


Figura 11. Resultados de la puntuación neuropatológica que refleja el daño cerebral en las diferentes áreas del cerebro de rata. Puntuaciones de 0 se considera normal, puntuaciones de 1 se consideran pocas neuronas dañadas, puntuaciones alrededor de

2 se consideran varias neuronas dañadas, puntuaciones alrededor de 3 se consideran una cantidad moderada de neuronas dañadas, puntuaciones alrededor de 4 se consideran más de la mitad de neuronas dañadas y puntuaciones alrededor de 5 se consideran la mayoría de neuronas dañadas.

En el estudio de I. Magen y cols. ⁽¹⁹⁾ se pretendió demostrar la participación del receptor 5-HT_{1A} en el efecto terapéutico del CBD sobre un modelo en ratones de encefalopatía hepática inducida por ligadura de conductos biliares (BDL). Imita la enfermedad del hígado biliar en humanos, la cual puede producir una encefalopatía hepática, complicación neuropsiquiátrica que puede desarrollar una disfunción cognitiva relevante.

Centrándonos en la evaluación cognitiva, se realizó la prueba del laberinto de ocho brazos en la que se reflejó que el rendimiento cognitivo en el grupo BDL fue significativamente más bajo que en el grupo simulado “Sham” (sin BDL). El valor de AUC es inversamente proporcional a la mejora cognitiva, por lo que cuánto menor sea el AUC mejor será la función cognitiva (Figura 12). La administración de 5 mg/kg de CBD durante 21 días consiguió restaurar por completo la cognición. Por otro lado, el bloqueo del receptor 5-HT_{1A} (WAY-100635) revirtió totalmente el efecto del CBD, lo que sugiere la participación específica de dicho receptor en los efectos de mejora cognitiva inducidos por el CBD (Figura 12).

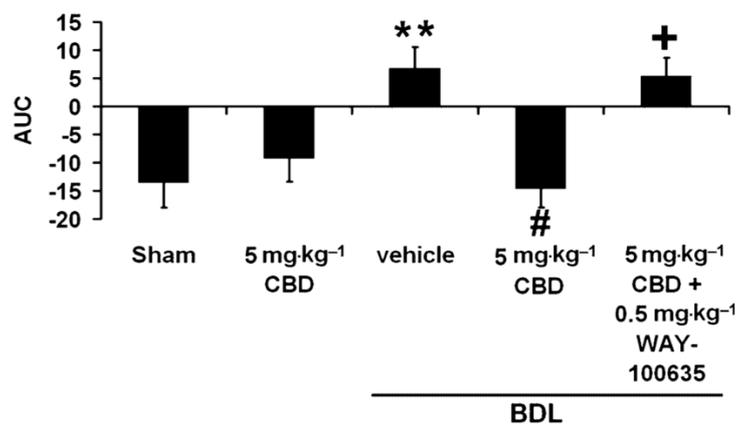


Figura 12. Función cognitiva de los ratones tras la cirugía (BDL).

En el estudio de Elen V. Fagherazzi y cols. ⁽¹⁹⁾ se evaluó el efecto terapéutico del CBD en ratas con problemas de memoria tras una sobrecarga de hierro. La

alteración de la homeostasis del hierro está implicada en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson o enfermedad de Huntington, y a su vez podría estar asociada con el desarrollo del deterioro cognitivo. Para su evaluación, se realizaron la tarea de evitación pasiva y la prueba NOR. Por un lado, la administración aguda de 5 mg/kg CBD no tuvo efecto sobre los déficits de memoria inducidos por el hierro ya que no se observó diferencia significativa en comparación con el grupo vehículo. En cambio, la dosis aguda de 10 mg/kg de CBD mostró índices de reconocimiento significativamente más elevados, por lo que hubo una mejora en la memoria (Figura 13, gráficos de la izquierda). Por otro lado, la administración crónica de CBD en la dosis más baja mejoró significativamente el índice de reconocimiento obteniendo valores más elevados que el grupo vehículo, pero no se mostró diferencia significativa en comparación con el grupo control. La dosis más alta de CBD crónica también fue capaz de revertir los déficits de memoria inducidos por el hierro (Figura 13, gráficos de la derecha).

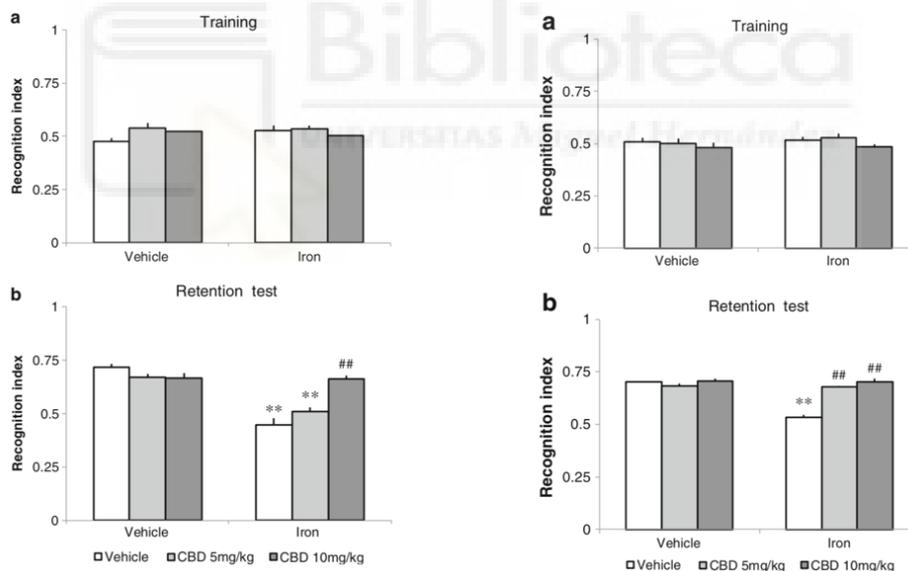


Figura 13. Efectos de la administración aguda de CBD sobre los déficits de memoria de reconocimiento inducidos por sobrecarga de hierro (gráficos izquierda). Efectos de la administración crónica de CBD sobre los déficits de memoria de reconocimiento inducidos por sobrecarga de hierro (gráficos derecha).

En el estudio de Georgia Watt y cols. ⁽²⁰⁾ se evaluaron una variedad de dominios cognitivos, incluidos el reconocimiento social y de objetos y la memoria espacial, en ratones transgénicos que simulan determinadas características de la

Enfermedad de Alzheimer (A β PPxPS1). Los ratones fueron tratados con 50 mg/kg de CBD o vehículo mediante inyecciones intraperitoneales diarias durante 3 semanas.

Para la evaluación del aprendizaje espacial y memoria espacial se utilizó la prueba *Cheeseboard task*, que consistió en que se entrenó a los ratones para que aprendieran la ubicación de una recompensa de comida, la cual fue variando para evaluar la capacidad de los ratones en aprender la nueva ubicación. Los ratones vehículo (VEH) fueron más lentos para aprender la ubicación de recompensa que los ratones control (WT), y este déficit de aprendizaje no se observó en los ratones tratados con CBD (Figura 14b). En cuanto a la memoria espacial, no hubo efectos principales de tratamiento ya que todos los grupos demostraron preferencia por la zona objetivo (zona del tablero dónde se colocaba la recompensa de comida) (Figura 14c y 14d).

En cuanto a la memoria de reconocimiento de objetos, sólo los ratones sin la modificación genética (WT-CBD y WT-VEH) mostraron preferencia por el nuevo objeto. Además, tal y como se puede observar en la Figura 3, en los animales WT-CBD se observa una clara mejora en el índice de reconocimiento sin efecto alguno en los transgénicos. En cuanto a la memoria asociada al miedo, no hubo efectos principales de 'genotipo' o 'tratamiento' ya que hubo el mismo tiempo de congelación en todos los grupos.

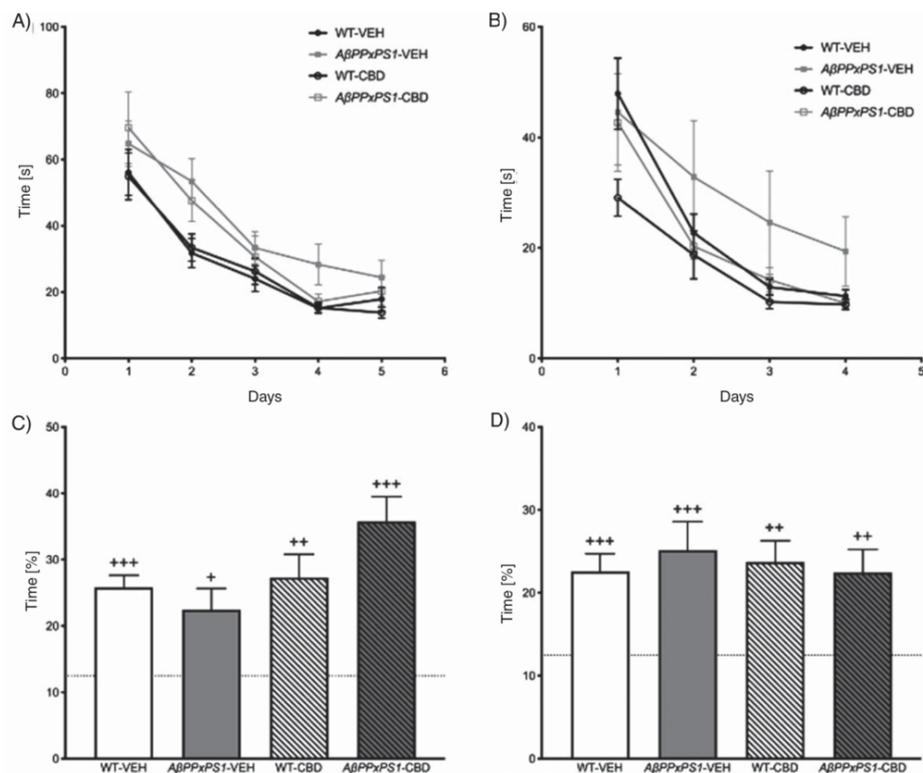


Figura 14. Aprendizaje espacial y memoria de reconocimiento en la prueba *Cheeseboard task*. (A) Tiempo para encontrar la recompensa en entrenamiento inicial, (B) Tiempo para encontrar la recompensa durante el entrenamiento de prueba de inversión, (C) Tiempo pasado en la zona objetivo en la prueba de inicial, (D) Tiempo pasado en la zona objetivo en la prueba de inversión.

El estudio de AC Campos y cols. ⁽²¹⁾ evaluó los efectos del CBD en un modelo murino de malaria cerebral, infección producida por *Plasmodium*. Los ratones fueron tratados con CBD 30 mg/kg/día y artesunato (fármaco antipalúdico), y se sometieron a pruebas que evalúan procesos de consolidación de la memoria (NOR y laberinto acuático de Morris) y rasgos de ansiedad (prueba de campo abierto o laberinto elevado en cruz). El tratamiento combinado con CBD y artesunato revirtió los déficits cognitivos de larga duración en la prueba NOR, ya que se observó una reducción significativa en el porcentaje de tiempo de exploración del nuevo objeto (Figura 15). En el laberinto acuático de Morris, la inyección única de artesunato no revirtió el deterioro de la memoria (Figura 16). En cambio, la combinación con CBD proporcionó una mejora en el aprendizaje de los ratones, aunque no alcanzó significación estadística.

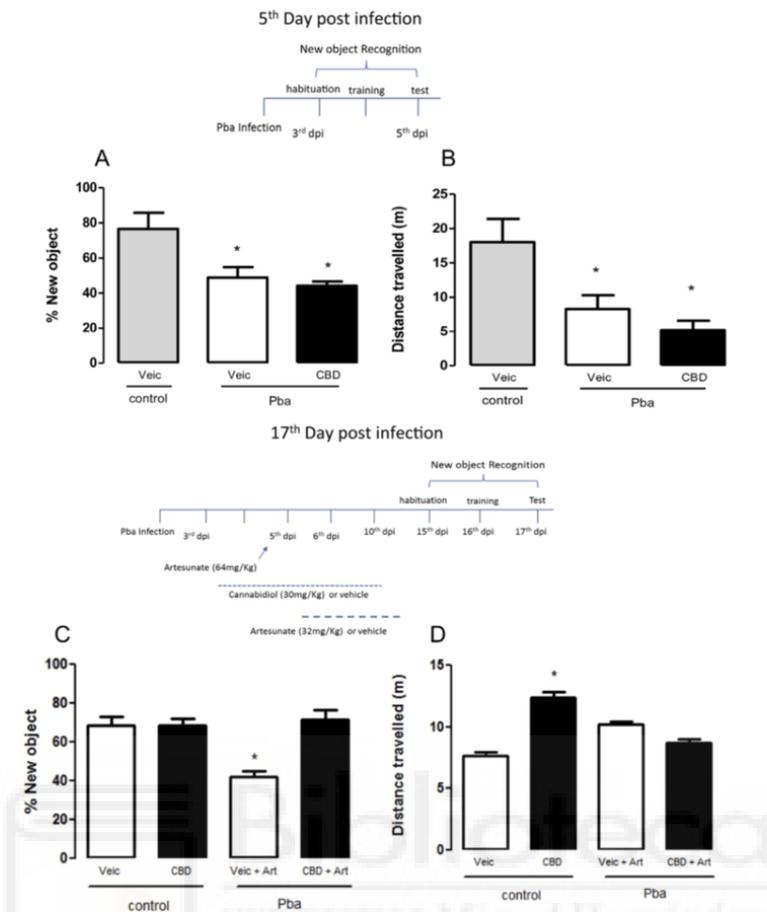


Figura 15. El tratamiento con CBD rescata el rendimiento cognitivo de *Plasmodium berghei* (*Pba*). Las gráficas A y C se corresponden a la prueba NOR y las tablas B y D a la prueba de campo abierto.

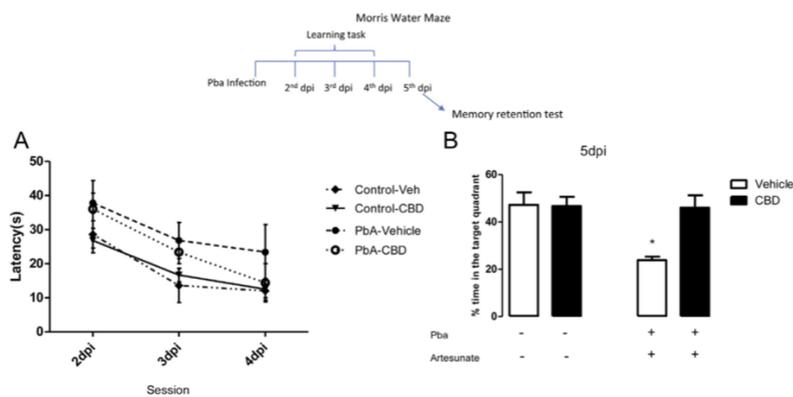


Figura 16. Efectos de dosis únicas de artesunato con CBD en el rendimiento cognitivo de ratones infectados con *Pba* en el laberinto acuático de Morris.

Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a enfermedades neurológicas					
Población estudio	Diseño del estudio	Intervención	Metodología de evaluación	Resultados	Referencias
Estudios clínicos					
38 pacientes entre 3-19 años que hubieran fallado a 4 o más tratamientos anticonvulsivos.		Dosis de CBD 5 mg/kg/día (Epidiolex ®) en aumento hasta alcanzar dosis máxima tolerable y eficaz. (Dosis máxima = 50 mg/kg/día).	Batería de cognición NIH Toolbox (NIHTB-CB), prueba de Wilcoxon.	= función cognitiva en NIHTB-CB. Tendencia hacia la mejora en dominios cognitivos.	(16)
20 pacientes ambulatorios con Esclerosis Múltiple definida y con un régimen estable de al menos 3 meses.	Estudio observacional, prospectivo, simple ciego y no controlado.	Valor promedio de 5 inhalaciones/día de Sativex ® (THC/CBD) durante 1 año.	Evaluación Cognitiva Internacional para EM (BICAMS).	↑ velocidad de procesamiento y memoria verbal auditiva.	(17)
Estudios en animales					
Ratas Wistar de 7 a 10 días de edad con lesión cerebral hipóxico-isquémica (HI).	N.D.	1 mg/kg de CBD, inyecciones subcutáneas.	Pruebas conductuales: Rotarod, prueba de cilindro trasero, NOR. Se midió lesión cerebral mediante RM.	↑ memoria de trabajo ↓ lesión cerebral.	(18)
Ratones Sabra, hembras, de ocho semanas de edad, 25-30g, con encefalopatía hepática.	N.D.	5 mg/kg de CBD IP durante 4 semanas.	Prueba de laberinto de ocho brazos, prueba de campo abierto.	↑ cognición y locomoción. Se restablecieron los niveles de TNF	(22)
Ratas Wistar con 2 meses de edad con problemas de memoria.	N.D.	5 o 10 mg/kg de CBD IP durante 14 días.	Tarea de evitación inhibitoria y prueba NOR.	↑ memoria emocional y de reconocimiento	(19)
Ratones transgénicos machos UN-PPxPS1 y sus compañeros de cama de control (WT) de tipo salvaje no transgénicos, con patología	Estudio aleatorizado, controlado con vehículo.	50 mg/kg de CBD IP diarias durante 3 semanas.	Prueba NOR, prueba aprendizaje espacial y memoria asociada al miedo.	↑ aprendizaje. ↑ memoria de reconocimiento de objetos. = memoria espacial. = memoria asociada al miedo.	(20)

cerebral asociada a Alzheimer.					
Ratones hembra C57BL/6, de 6-8 semanas de edad, con malaria cerebral.	Estudio aleatorizado, controlado con vehículo.	30 mg/kg/día de CBD IP durante 7 días.	Prueba NOR, laberinto acuático de Morris.	↑ tasas de supervivencia. ↑ cognición de larga duración en NOR. = memoria de aprendizaje. ↑ BDNF en hipocampo. ↓ citoquinas proinflamatorias.	(21)

Tabla 2. Tabla resumen de los resultados en estudios de enfermedades neurológicas. Las abreviaturas utilizadas se corresponden con: No disponible (N.D.), Disminución (↓), Aumento (↑).

5.3. Efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a la exposición a sustancias de abuso.

Tras la revisión realizada se han seleccionado varios artículos que estudian por un lado la capacidad de inhibición del CBD en la psicosis y deterioro cognitivo provocados por un consumo de alto contenido en THC, un estudio que analiza el efecto del CBD como atenuante de los déficits cognitivos y la neuroinflamación tras la exposición al alcohol, y un tercer trabajo que evaluó el efecto del CBD sobre el deterioro de la memoria tras un consumo crónico de metanfetamina.

- Evidencia en humanos

El estudio de Amir Englund y cols. ⁽²³⁾ se realizó en pacientes sanos, a los que se les administró un pretratamiento de 600 mg de CBD por vía oral y, posteriormente 1,5 mg de THC IV. Se pretendía demostrar que el pretratamiento con CBD reduciría el deterioro cognitivo inducido por THC. Mediante la batería de consenso MATRICS se evaluó la cognición mediante diferentes tareas (aprendizaje verbal de Hopkins, codificación de símbolos, intervalo de dígitos) y mediante la escala PANSS se evaluaron los síntomas psicóticos.

Como es posible observar en la figura 17, tras la administración de THC el rendimiento cognitivo disminuyó, a excepción de la tarea de codificación de

signos y la tarea de laberintos (NAB-MAZES). El CBD revirtió los déficits provocados por el THC, aunque no se obtuvo significación estadística.

Cognitive test	Placebo group			CBD group			Condition × Group
	Condition			Condition			
	Base	PLC	THC	Base	CBD	THC	
Immediate recall	30.4 (±3.0) <i>F</i> =12.6, <i>p</i> <0.000	31.2 (±2.6)	27.0 (±5.5)	30.4 (±2.8) <i>F</i> =10.5, <i>p</i> <0.005	31.3 (±3.0)	27.5 (±5.2)	<i>F</i> =0.92, <i>p</i> =0.88
Delayed recall	94.8% (±7.9%) <i>F</i> =7.7, <i>p</i> <0.01	96.0% (±7.0%)	84.2% (±20.9)	93.8% (±9.1%) <i>F</i> =1.5, <i>p</i> =0.2	97.1% (±5.8%)	93.4% (±11.1)	<i>F</i> =3.26, <i>p</i> =0.058 <i>t</i> =2.39, <i>p</i> <0.05
Symbol coding	67.7 (±9.2) <i>F</i> =4.4, <i>p</i> <0.01	70.1 (±9.8)	72.9 (±14.6)	67.6 (±10.4) <i>F</i> =6.7, <i>p</i> <0.01	70.7 (±11.7)	74.6 (±16.1)	<i>F</i> =0.53, <i>p</i> =0.98
Digit span forward	7.5 (±1.2) <i>F</i> =6.1, <i>p</i> <0.005	7.5 (±1.2)	6.6 (±1.2)	7.4 (±1.2) <i>F</i> =2.6, <i>p</i> =0.09	7.7 (±1.1)	7.1 (±1.5)	<i>F</i> =1.24, <i>p</i> =0.30
Digit span Reverse	5.9 (±1.2) <i>F</i> =5.6, <i>p</i> <0.01	6.00 (±1.2)	5.2 (±1.5)	5.7 (±1.4) <i>F</i> =4.1, <i>p</i> <0.05	6.1 (±1.3)	5.2 (±1.4)	<i>F</i> =1.53, <i>p</i> =0.88
NAB-MAZES	- <i>F</i> =1.1, <i>p</i> <0.3	22.6 (±4.1)	21.8 (±3.8)	- <i>F</i> =1.3, <i>p</i> =0.3	23.9 (±2.3)	23.2 (±2.8)	<i>F</i> =0.015, <i>p</i> =0.90

Figura 17. Resultados obtenidos en la batería de tareas MATRICS.

En cuanto a las puntuaciones obtenidas tras la prueba PANSS, los puntos fueron más elevados en el grupo placebo en comparación con el grupo CBD. Por tanto, el pretratamiento con CBD consiguió disminuir los síntomas psicóticos inducidos por el THC (Figura 18).

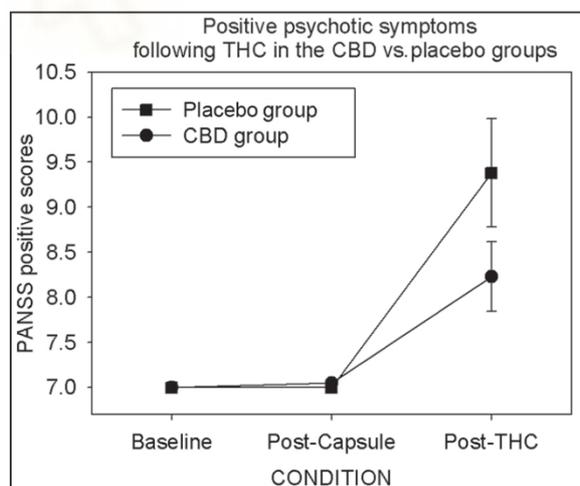


Figura 18. El tratamiento con CBD consiguió aumentar las puntuaciones positivas de PANSS.

- Evidencia en animales

En el estudio de Alba García-Baos y cols.⁽²⁴⁾ se evaluaron los efectos del CBD sobre los déficits cognitivos inducidos por una exposición temprana a un

consumo excesivo de alcohol en ratones. Se les administró 20 mg/kg (i.p.) de CBD o vehículo durante 10 días. Los tratamientos se asignaron aleatoriamente al grupo expuesto a agua (Water) o al grupo expuesto al alcohol (Prenatal and Lactation Alcohol Exposure, PLAE).

El análisis de la prueba de memoria de reconocimiento se realizó mediante la prueba NOR y mostró una memoria deteriorada independientemente del tratamiento. En cuanto al análisis de la memoria de ubicación de objetos, los ratones PLAE-CBD realizaron la tarea de manera más eficiente en comparación con PLAE-VEH en la prueba de ubicación de objetos novedosos (Novel Object Location, NOL). Sucedió lo mismo en la memoria de referencia espacial, en la que se utilizó la prueba del laberinto en Y y se mostró que el grupo PLAE-CBD mostró una mayor preferencia significativa en comparación con PLAE-VEH sobre el nuevo brazo del laberinto. En cambio, en la prueba de alternancia espontánea retardada para analizar la memoria espacial no se observaron diferencias significativas entre PLAE-CBD y Water-CBD, pero tampoco con PLAE-VEH (Figura 19).

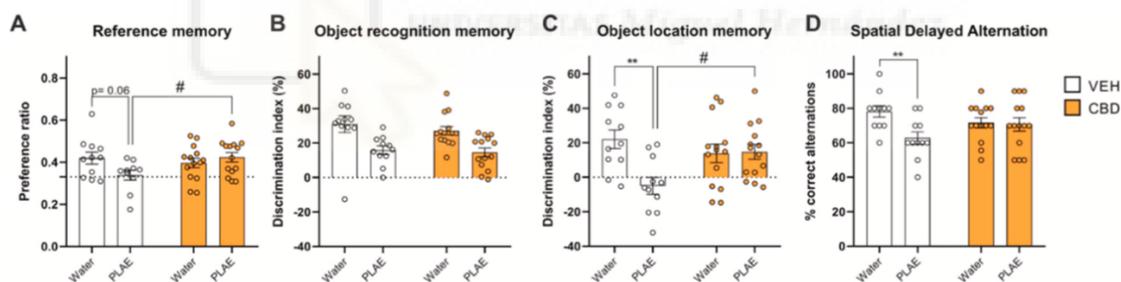


Figura 19. Efectos protectores del CBD sobre los diferentes tipos de memoria.

En cuanto a los efectos del CBD sobre la respuesta neuroinflamatoria inducida por el alcohol, se demostró que el grupo PLAE tenía niveles más elevados de los marcadores inflamatorios TNF-alfa, IL-6, COX-2 y caspasa-3, en comparación con el grupo control. Se analizó si los marcadores alterados podrían predecir el aumento de caspasa-3 (indicativo de la puesta en marcha de fenómenos asociados a apoptosis) y se demostraron correlaciones significativas entre caspasa-3 y TNF, así como entre caspasa-3 y COX-2. Es por ello que TNF y COX-2 podrían ser útiles para predecir la muerte celular apoptótica. Además, tras realizar el tratamiento con CBD se mostró que el grupo PLAE-CBD obtuvo

valores más bajos de TNF e IL-6 que el grupo PLAE-VEH, lo que puede indicar un efecto beneficioso del tratamiento del CBD como agente neuroprotector (Figura 20).

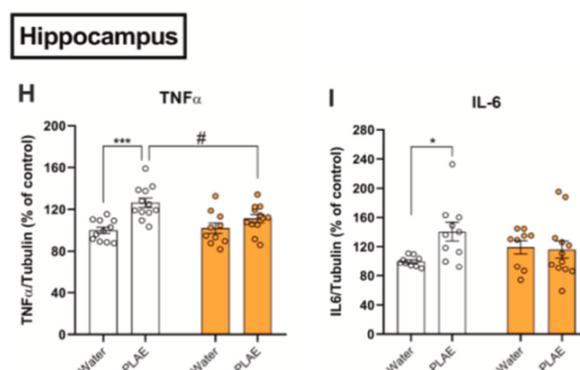


Figura 20. Análisis de Western Blot del marcador inflamatorio TNF α e IL-6.

En el estudio de Yasaman Razavi y cols. ⁽²⁵⁾ se evaluó el efecto de la administración intracerebroventricular (icv) de 32 y 160 nmol de CBD en ratas expuestas a un consumo crónico de metanfetamina (METH). La administración de CBD se realizó durante 10 días de abstinencia. Se realizó la prueba de laberinto en Y de alternancia espontánea para evaluar la memoria de trabajo espacial y la prueba NOR para evaluar la memoria de reconocimiento.

En cuánto a los resultados de la prueba del laberinto en Y, ambas dosis de CBD mejoraron la memoria espacial en comparación con el grupo control, aunque la dosis más alta de CBD fue más efectiva. Es por ello que se observó una reducción significativa en el número medio de entradas en el brazo en el grupo CEM (exposición crónica a METH) en comparación con el grupo control (sham) y los grupos tratados con CBD.

En la prueba NOR, la evaluación de la memoria de reconocimiento a corto plazo reveló que hubo un aumento significativo en el % medio de objetos novedosos en las ratas tratadas con CBD (en ambas dosis) en comparación con el grupo CEM. En la evaluación de la memoria a largo plazo, hubo una reducción significativa en la exploración del objeto novedoso en el grupo CEM en comparación con ambos grupos tratados con CBD. La dosis alta de CBD sí pudo mejorar la memoria a largo plazo, pero la dosis baja no la afectó ni la revirtió (Figura 21).

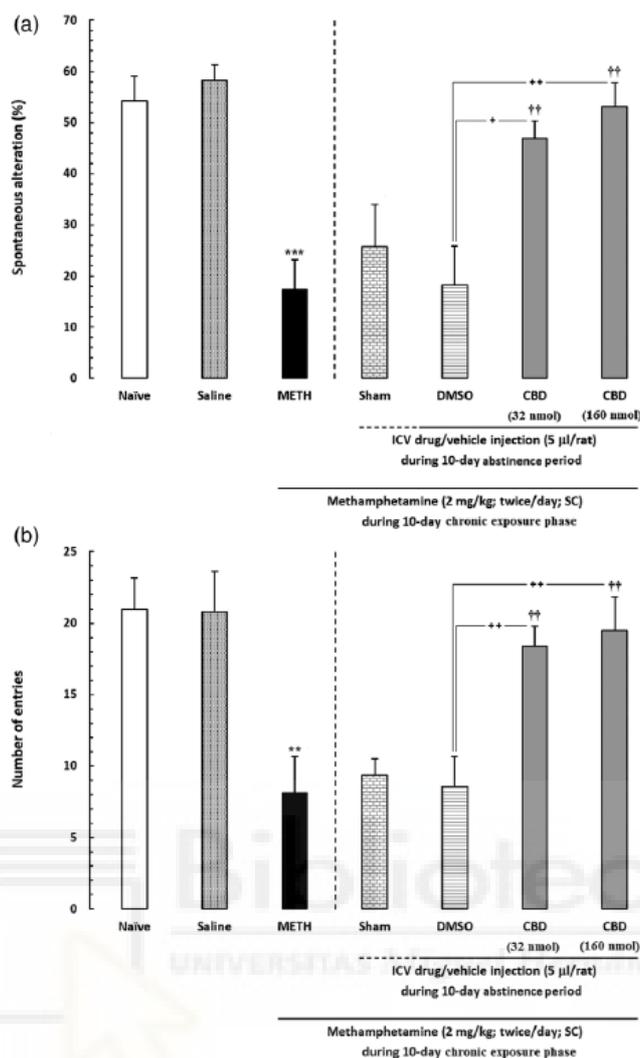


Figura 21. Efecto de la administración intracerebroventricular (icv) de CBD durante la fase de abstinencia sobre la memoria espacial en ratas crónicamente expuestas a metanfetamina.

Efectos del CBD sobre alteraciones cognitivas asociadas a la exposición a sustancias de abuso					
Población estudio	Diseño del estudio	Intervención	Metodología de evaluación	Resultados	Referencias
48 adultos entre 21 y 50 años, consumidores previos de cannabis.	Estudio mixto 2x3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego.	2 cápsulas de 300 mg de CBD, vía oral y 1,5 mg de THC IV.	Escala PANSS, batería cognitiva MATRICS.	↓ síntomas psicóticos y ↑ memoria episódica en grupo en grupo CBD.	(23)
Ratas hembras y machos C57BL/6 con exposición temprana a alcohol.	Estudio aleatorio, controlado con vehículo.	20 mg/kg de CBD IP, durante 10 días consecutivos.	Prueba de memoria de referencia, prueba NOR, prueba NOL, tarea de alternancia espontánea retardada,	↑ memoria de referencia, = memoria de reconocimiento, ↑ memoria de ubicación de objetos y	(24)

			ensayo de transferencia de Western.	restauración niveles TNF α e IL-6.	
62 ratas Wistar albinas macho adultas de 220-280 gramos.	Estudio aleatorizado, controlado con vehículo.	32 o 160 nmol de CBD ICV durante 10 días.	Prueba de laberinto en T, prueba NOR.	↑ memoria de reconocimiento de objetos, ↑ memoria a largo plazo en dosis 160 nmol CBD.	(25)

Tabla 3. Tabla resumen de los resultados en estudios de sustancias de abuso. Las abreviaturas utilizadas se corresponden con: Disminución (↓), Aumento (↑).



6. DISCUSIÓN

6.1. Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en esquizofrenia.

La posible eficacia del tratamiento con CBD para abordar el deterioro cognitivo en determinados trastornos neuropsiquiátricos resulta de gran interés dada la limitación actual para el manejo farmacológico de esta sintomatología asociada a patologías como la esquizofrenia.

Los hallazgos de Ashleigh L. Osborne et al ⁽¹⁵⁾ demuestran que un tratamiento crónico con CBD puede ser beneficioso en la modulación de los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia, ya que la administración de 10 mg/kg, 2 veces al día y durante 3 semanas mejoró la memoria de trabajo en las crías poli I:C en la prueba del laberinto en T, aunque no hubo diferencias en el tiempo de latencia entre los grupos. La motivación del roedor en la exploración del entorno puede justificar que no hubiera ningún cambio en la latencia a la primera entrada, aunque el aumento de respuestas correctas tras el tratamiento con CBD demostró que dicho compuesto puede ser beneficioso en el rescate de la memoria de trabajo. En cuanto a la memoria de reconocimiento de objetos, la escasez de diferencias en el tiempo total de exploración de objetos entre los grupos sugiere que la razón de discriminación disminuida en las ratas poli I:C se debe a la falta de discriminación entre objetos familiares y nuevos, y no por una actividad motora alterada. Aunque los resultados del estudio preclínico comentado favorecer el uso del CBD como tratamiento para mejorar la función cognitiva, los resultados de los estudios clínicos necesitan más evidencias para contrastar dicha hipótesis. Los resultados del estudio de Jaime C Hallak ⁽¹²⁾ no pudieron respaldarla. Este hallazgo fue debido a que los grupos placebo y 300 mg de CBD mejoraron en el número de errores cometidos en la segunda sesión experimental, pero no se consiguió la diferencia significativa en el grupo de CBD 600 mg. La mejora en el número de errores tanto en el grupo de 300 mg como en placebo sugiere un efecto de aprendizaje, en lugar de un efecto de tratamiento. El no alcance a la mejora significativa en el grupo que recibió la mayor dosis podría estar justificado por el efecto sedante del compuesto, provocando una disminución de la atención en los roedores. Se obtuvieron

resultados similares en el estudio de Philip McGuire et al ⁽¹³⁾, donde hubo una tendencia a la mejora cognitiva, pero no alcanzó significación estadística. Los cambios en las puntuaciones de la escala CGI indicaron que hubo una mejoría evidente y significativa en la clínica global de la enfermedad. Por tanto, la mejora de los síntomas psicóticos positivos junto con la disminución de la gravedad de la enfermedad podrían ser hallazgos consistentes de que el CBD puede reducir los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. El estudio de Boggs DL et al ⁽¹⁴⁾ contrasta con los resultados obtenidos en los ensayos clínicos anteriores. El CBD no mejoró la función cognitiva de los participantes, y sólo produjo pequeñas mejoras en las puntuaciones totales de PANSS. Por tanto, en comparación con el estudio McGuire, parece ser que para mejorar los síntomas psicóticos de la enfermedad puede ser necesaria una mayor dosis de CBD.

Algunas de las limitaciones que pueden afectar a la obtención de los resultados son las siguientes: la carencia de aprendizaje puede ser debido al corto tiempo entre las sesiones experimentales (1 mes en Jaime C Hallak et al), la utilización de una única dosis aguda no descarta la posibilidad de que el uso crónico de CBD pueda conducir a la mejora cognitiva esperada en base a los estudios preclínicos, y la falta de un grupo control de voluntarios sanos en el diseño experimental dificulta la obtención de conclusiones.

La mayoría de reacciones adversas al CBD surgidas en los estudios analizados fueron leves y se resolvieron sin necesidad de intervención, lo que indica que el CBD tiene un perfil de tolerabilidad favorable. Esto puede ser un beneficio de especial importancia en el tratamiento de la esquizofrenia, ya que la medicación antipsicótica suele estar asociada con efectos adversos que dificultan la adherencia de los pacientes.

A modo de conclusión, la hipótesis de que el CBD pueda tener efectos beneficiosos sobre la función cognitiva en el contexto de la esquizofrenia necesita una mayor investigación. Sería oportuno que en futuros estudios se investigue en mayor profundidad los mecanismos de acción que podrían subyacer a los efectos del CBD sobre las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia. También sería conveniente determinar la etapa de la

esquizofrenia en la que podría derivarse un mayor beneficio, ya que es posible que el efecto del CBD sea superior en etapas más tempranas.

6.2. Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en enfermedades neurológicas.

El efecto del CBD sobre la cognición en trastornos neurológicos se ha estudiado en modelos preclínicos de isquemia cerebral, trastornos de memoria asociados a Alzheimer, encefalopatía hepática y malaria cerebral, en los que el CBD mejoró los déficits de memoria. La eficacia del CBD en estudios clínicos en humanos es limitada, aunque en los estudios seleccionados se obtienen mejorías en el rendimiento cognitivo.

Si se comparan los estudios de Giulia Alessandria et al ⁽¹⁷⁾ y Matthew D. Thompson et al ⁽¹⁶⁾ se pueden encontrar diversas similitudes. En ambos casos se obtiene una mejoría en la función cognitiva, ya sea en mayor o menor medida. Giulia Alessandria et al obtuvo una mejora en la velocidad de procesamiento y en la memoria verbal auditiva tras el tratamiento con Sativex ®, y se mantuvo estable al año; y en el estudio de Matthew D. Thompson et al se obtuvo una tendencia a la mejora cognitiva, aunque no fue significativa. Una de las fortalezas que presentaron fue la evaluación a largo plazo y, cabe destacar, que en ninguno de los estudios se experimentaron cambios perjudiciales en la cognición. Además, en la gran mayoría de pacientes se experimentó una mejora en las convulsiones y en la espasticidad. Sin embargo, presentan una serie de limitaciones que, en futuros estudios, sería interesante mejorar. Ambos son estudios no controlados, no aleatorizados y con un número de participantes relativamente bajo, lo que podría afectar a la sobreestimación de los efectos reales del Sativex ® o Epidiolex ® en las habilidades cognitivas de los pacientes. Por tanto, se necesitan investigaciones futuras que evalúen el rendimiento cognitivo y el uso de CBD en ensayos aleatorizados, controlados con placebo, con un mayor número de participantes y durante un tiempo prolongado.

Los resultados obtenidos en el estudio de Pazos et al ⁽¹⁸⁾ demostraron que el CBD puede ser un tratamiento eficaz para atenuar los déficits de memoria y

aprendizaje espacial inducidos por trastornos neurológicos, como puede ser una isquemia cerebral. Este modelo preclínico sugirió que el CBD, además de mejorar el déficit de memoria, ejerció un efecto protector sobre el tejido cerebral dañado. La administración de CBD consiguió reducir el daño cerebral histológico sin observación de efectos secundarios negativos. Estos hallazgos sitúan al CBD como un futuro tratamiento neuroprotector eficaz ya que consiguió atenuar y prevenir los déficits de memoria y aprendizaje inducidos por la lesión hipóxico-isquémica.

En el modelo preclínico de encefalopatía hepática inducida por ligadura de conductos biliares (BDL) de Magen et al ⁽²²⁾ consiguió revertir la memoria espacial y la función cognitiva tras la administración crónica de CBD. Otro de los objetivos que se plantearon fue determinar si las mejoras del CBD sobre la cognición podrían estar mediados por los receptores 5-HT_{1A}. Los hallazgos obtenidos demostraron que un bloqueo de los receptores 5-HT_{1A} se tradujo en un bloqueo del efecto del CBD, lo que explica que el efecto terapéutico del CBD puede ser resultado de la activación de los receptores 5-HT_{1A}. Además, dicha activación no se observó en aquellos ratones que no fueron tratados con CBD, lo que se tradujo en una memoria cognitiva afectada.

De forma similar, en el modelo de Campos et al⁽²¹⁾, la administración de CBD también consiguió atenuar los déficits en el aprendizaje producidos por la meningitis neumocócica, aunque en este caso, el efecto del CBD en la cognición fue basado en la inflamación. La reversión completa de la cognición sólo se obtuvo en los ratones tratados con CBD + artesunato, mientras que el tratamiento con artesunato no mejoró la función cognitiva. Es por ello que se demostró que la actividad antiinflamatoria del fármaco antipalúdico no resolvió los problemas en la cognición por sí sola. El aumento de las citoquinas proinflamatorias está implicado en numerosos trastornos neurológicos como la malaria cerebral, por lo que el efecto del CBD para revertir el aumento de TNF α e IL-6 puede ser un aliento para investigaciones futuras sobre el efecto neuroprotector del CBD mediado por sus propiedades antiinflamatorias.

En cuánto a los modelos preclínicos que investigaron el efecto del CBD sobre enfermedades neurodegenerativas, se seleccionaron los estudios de Fagherazzi et al ⁽¹⁹⁾ y Georgia Watt et al ⁽²⁰⁾. Ambos se centraron en evaluar los efectos del CBD sobre ratas con problemas de memoria, simulando la enfermedad de Alzheimer. Con la administración de dosis crónicas de CBD se consiguió rescatar las alteraciones de memoria. Es poco probable que el mecanismo de acción del CBD se pueda atribuir a una única vía de señalización, ya que en los estudios comentados se observan cambios en marcadores de estrés oxidativo e inflamatorios, entre otros parámetros bioquímicos. Por tanto, se necesitan investigaciones futuras que traten de determinar los mecanismos potenciales del CBD por el que se mejore el deterioro cognitivo y de la memoria en enfermedades neurodegenerativas.

6.3. Evaluación de los efectos procognitivos del CBD en la exposición a sustancias de abuso.

Además del interés sobre los efectos de mejor cognitiva inducidos por el CBD en trastornos psiquiátricos y neurológicos, también se ha evidenciado la utilidad terapéutica que podría tener para contrarrestar las alteraciones cognitivas asociadas al consumo de determinadas sustancias de abuso, destacando el cannabis, el alcohol o psicoestimulantes como la anfetamina.

En el estudio de Amir Englund et al ⁽²³⁾, los sujetos tratados con CBD mejoraron el recuerdo diferido y la memoria episódica, es decir, el tratamiento con CBD previno el aprendizaje verbal y los déficits de memoria inducidos por THC. Sin embargo, no se pudo revertir el deterioro en la memoria de trabajo. Las alteraciones psicóticas inducidas por THC fueron menos probable en el grupo de CBD que en el placebo, lo que sugiere que dicho compuesto pudo revertir en mayor medida los síntomas psicóticos. Aunque la puntuación de la PANSS fue menor en el grupo CBD, se debe tener en cuenta que no se alcanzó la significación estadística, por tanto, no se eliminaron por completo los síntomas psicóticos inducidos por THC.

En los siguientes estudios preclínicos se evalúan los efectos de la administración crónica de CBD sobre las deficiencias cognitivas inducidas por diversas sustancias de abuso, como el alcohol (PLAE) o la metanfetamina (METH). En el estudio de Yasaman Razavi et al ⁽²⁵⁾, la administración crónica de METH empeoró la memoria espacial, y ambas dosis de CBD (32 y 160 nmol) pudieron mejorarla. Ambas dosis también consiguieron revertir la memoria a corto plazo en la prueba NOR, pero sólo la dosis de 160 nmol (icv) pudo revertir la memoria de reconocimiento de objetos a largo plazo. Un resultado similar se obtuvo en el estudio de Alba García-Baos et al ⁽²⁴⁾, en el que la administración de 20 mg/kg CBD también pudo mejorar los déficits de memoria espacial inducido por PLAE. Sin embargo, a diferencia de Yasaman Razavi et al ⁽²⁵⁾, no se consiguió rescatar la disminución de la memoria de reconocimiento inducida por alcohol. En general, la administración crónica de CBD puede mejorar los déficits cognitivos inducidos por diversas sustancias, aunque el grado de mejoría puede variar según la condición patológica y/o la dosis de CBD. Alba García-Baos et al ⁽²⁴⁾ sugiere que el CBD podría estar actuando mediante mecanismos antiinflamatorios duraderos en diversas regiones del cerebro. Se observó una reducción de los valores de TNF α y de IL-6 en el hipocampo de los ratones tratados con CBD. Dicha reducción puede estar asociada con la mejoría en la memoria espacial y con el efecto neuroprotector del CBD.

En este sentido, las investigaciones futuras se deben centrar en valorar si la modulación inflamatoria a largo plazo inducida por el CBD puede ser un mecanismo potencial por el que se restaura la función cognitiva en diversas patologías. Además, la investigación de dosis de CBD aisladas administradas de forma aguda puede resultar una limitación en los estudios anteriormente comentados, por lo que en investigaciones futuras se deberían realizar estudios dosis-respuesta durante períodos más prolongados en los que se pueda observar si la posible protección del compuesto se mantiene en el tiempo, así como si pueden surgir efectos protectores en mayor medida.

7. CONCLUSIONES

En conclusión, los ensayos preclínicos y clínicos analizados en esta revisión bibliográfica demuestran que el CBD presenta un potencial como futuro tratamiento en la mejora de la cognición y funcionalidad de trastornos neuropsiquiátricos. Los hallazgos obtenidos de modelos animales sugieren que el CBD presenta eficacia en la reversión de los déficits de memoria y rendimiento cognitivo inducidos por determinadas enfermedades, así como por el consumo crónico de sustancias de abuso. Sin embargo, existe una evidencia limitada sobre la eficacia terapéutica y seguridad del CBD en humanos.

Es importante destacar que en ninguno de los ensayos analizados se ha observado un empeoramiento de la función cognitiva, ni un aumento de los síntomas psicóticos. Los pacientes sanos o la población de niños o adolescentes no se han visto afectados por efectos adversos perjudiciales inducidos por el uso de CBD. El perfil de seguridad del CBD ha sido totalmente tolerable en todos los estudios, tanto en modelos animales como en humanos.

Es conveniente e interesante que las investigaciones futuras se centren en averiguar los mecanismos neurobiológicos subyacentes sobre la acción del CBD, ya que su perfil mecanístico es tan completo que determinar las dianas que proporcionan su efectividad supondría un importante avance. Se necesitan estudios en humanos aleatorizados, controlados con placebo, con una muestra amplia de pacientes, que evalúen un gran rango de dosis de CBD con la finalidad de mejorar el impacto de los trastornos cognitivos en la vida de los pacientes y de suplir con la falta de estrategias farmacológicas eficaces y seguras.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Europeo sobre Drogas Tendencias y novedades. [cited 2022 Apr 1]; Available from: www.emcdda.europa.eu
2. José Antonio Ramos Atance C. EFECTOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES. [cited 2022 Apr 1]; Available from: www.iuin.es.
3. Por F. Guía Básica sobre los Cannabinoides SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN SOBRE CANNABINOIDES. [cited 2022 Apr 1]; Available from: <http://www.ucm.es/info/seic-web/>
4. van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, et al. Identification and Functional Characterization of Brainstem Cannabinoid CB 2 Receptors [Internet]. Vol. 310, SCIENCE. 2005. Available from: www.sciencemag.org
5. Suero-García C, Martín-Banderas L, Holgado MÁ. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. *Ars Pharmaceutica* (Internet) [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 1];56(2):77–87. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942015000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Apr 1];10(11):1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33228239/>
7. Campos AC, Fogaça M v., Sonogo AB, Guimarães FS. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Res* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Apr 1];112:119–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26845349/>
8. Syed YY, McKeage K, Scott LJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol (Sativex®): a review of its use in patients with moderate to severe spasticity due to multiple sclerosis. *Drugs* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Apr 1];74(5):563–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671907/>
9. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 May 17 [cited 2022 Apr 1];378(20):1888–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768152/>
10. Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang XF, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2022 Apr 1];42(7):1447–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28230072/>
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*. 2009 Jul;6(7).
12. Jaime C Hallak CE, C Hallak JE, Paulo Machado-de-Sousa J, Alexandre Crippa JS, Faria Sanches R, Trzesniak C, et al. Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD) Desempenho de pacientes esquizofrênicos

- no Stroop Color Word Test e responsividade eletrodérmica após administração aguda de canabidiol (CBD).
13. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*. 2018 Mar 1;175(3):225–31.
 14. Boggs DL, Surti T, Gupta A, Gupta S, Niciu M, Pittman B, et al. The effects of cannabidiol (CBD) on cognition and symptoms in outpatients with chronic schizophrenia a randomized placebo controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Jul 1;235(7):1923–32.
 15. Osborne AL, Solowij N, Babic I, Huang XF, Weston-Green K. Improved Social Interaction, Recognition and Working Memory with Cannabidiol Treatment in a Prenatal Infection (poly I:C) Rat Model. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jun 1;42(7):1447–57.
 16. Thompson MD, Martin RC, Grayson LP, Ampah SB, Cutter G, Szaflarski JP, et al. Cognitive function and adaptive skills after a one-year trial of cannabidiol (CBD) in a pediatric sample with treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy and Behavior*. 2020 Oct 1;111.
 17. Alessandria G, Meli R, Infante MT, Vestito L, Capello E, Bandini F. Long-term assessment of the cognitive effects of nabiximols in patients with multiple sclerosis: A pilot study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020 Sep 1;196.
 18. Pazos MR, Cinquina V, Gómez A, Layunta R, Santos M, Fernández-Ruiz J, et al. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology*. 2012 Oct;63(5):776–83.
 19. Fagherazzi E v., Garcia VA, Maurmann N, Bervanger T, Halmenschlager LH, Busato SB, et al. Memory-rescuing effects of cannabidiol in an animal model of cognitive impairment relevant to neurodegenerative disorders. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Feb;219(4):1133–40.
 20. Watt G, Shang K, Zieba J, Olaya J, Li H, Garner B, et al. Chronic Treatment with 50 mg/kg Cannabidiol Improves Cognition and Moderately Reduces A β 40 Levels in 12-Month-Old Male A β PPswe/PS1 Δ E9 Transgenic Mice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020;74(3):937–50.
 21. Campos AC, Brant F, Miranda AS, Machado FS, Teixeira AL. Cannabidiol increases survival and promotes rescue of cognitive function in a murine model of cerebral malaria. *Neuroscience*. 2015 Mar 9;289:166–80.
 22. Magen I, Avraham Y, Ackerman Z, Vorobiev L, Mechoulam R, Berry EM. Cannabidiol ameliorates cognitive and motor impairments in mice with bile duct ligation. *Journal of Hepatology*. 2009 Sep;51(3):528–34.
 23. Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology*. 2013 Jan;27(1):19–27.
 24. García-Baos A, Puig-Reyne X, García-Algar Ó, Valverde O. Cannabidiol attenuates cognitive deficits and neuroinflammation induced by early alcohol exposure in a mice model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021 Sep 1;141.

25. Razavi Y, Shabani R, Mehdizadeh M, Haghparast A. Neuroprotective effect of chronic administration of cannabidiol during the abstinence period on methamphetamine-induced impairment of recognition memory in the rats. *Behavioural Pharmacology*. 2020;31(4):385–96.

