



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **POTENCIAL UTILIDAD DEL CANNABIDIOL EN LA ABSTINENCIA INDUCIDA POR EL CONSUMO DE CANNABIS**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

15 de junio de 2023

**Autor: Álvaro Puertas Caruana**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

## Contenido

RESUMEN .....	3
1. INTRODUCCIÓN .....	4
1.1 EPIDEMIOLOGÍA .....	4
1.2 TRASTORNOS POR USO DE CANNABIS .....	5
1.3 FARMACOTERAPIAS CUD .....	9
1.4 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y CBD .....	10
1. OBJETIVOS.....	13
2. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS.....	16
<i>Ensayos clínicos</i> .....	16
<i>Estudios preclínicos</i> .....	24
5. DISCUSIÓN .....	26
6. CONCLUSIONES.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA .....	28



## RESUMEN

El consumo de cannabis implica un riesgo subestimado de desarrollar trastornos por uso de cannabis o *cannabis use disorder* (CUD), que afecta al 10% de los consumidores en todo el mundo. A pesar de que las cargas que esto conlleva para la salud pública e individual de los consumidores son menores que en otras formas de consumo de drogas, los CUD representan una proporción sustancial de personas que buscan tratamiento para la deshabituación.

La prevalencia de CUD ha aumentado en los últimos años debido a factores como el aumento del consumo de cannabis, la percepción actual que se tiene de este como droga “no peligrosa” y la legalización con fines no médicos en algunos países, lo que hace que productos de cannabis más potentes estén disponibles a un precio más bajo. A esto se le añade la falta de información a la población acerca de los riesgos de CUD y sobre cómo obtener asistencia si desarrollaran problemas de salud relacionados con la droga.

Se ha observado que la abstinencia duradera no es una situación clínica habitual, debido a los síntomas desagradables que produce, interfiriendo con un funcionamiento diario normal y sirviendo como refuerzo negativo para impulsar la recaída en el consumo.

Uno de los compuestos del cannabis, el cannabidiol (CBD), tiene una serie de propiedades útiles contra los síntomas y signos de la abstinencia como la ansiedad, logrando así una mayor posibilidad de deshabituación del consumo de la droga.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo será realizar una revisión bibliográfica acerca de la eficacia del CBD a la hora de modular los síntomas asociados a los CUD.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cannabis es una droga ilegal en la mayoría de los países, por lo que los datos que tenemos sobre su uso están menos disponibles que los de otras drogas como el alcohol o el tabaco. Los datos sobre su volumen producido, ventas al por mayor o al por menor o estudios de mercado periódicos son escasos, la información disponible ha sido recopilada mediante encuestas especiales sobre el consumo de drogas y utilizando métodos de muestreo y encuesta muy variados <sup>1</sup>. Según estos datos, se estima que entre el 3% y el 5% de la población mundial ha consumido cannabis y es importante comparar estos datos con los de otras drogas como la cocaína o los opiáceos. Así observamos que el número de personas que han consumido cannabis podría ser unas 10 veces mayor que el número de personas que han probado la cocaína, los opiáceos u otras drogas reguladas <sup>2</sup>, y que la prevalencia del consumo con fines recreativos es mayor en América del Norte, Australia, Nueva Zelanda y países europeos, aunque sería preferible que estos hallazgos pudieran ser corroborados de forma más rigurosa <sup>1</sup>.

Durante los últimos años, se ha observado un aumento del número de países productores de esta droga, alcanzando los 190. Estos datos junto con las cantidades globales incautadas en 2020 coinciden con la información sobre el aumento del consumo durante la pandemia de COVID-19 en muchos países <sup>3</sup>.

Sabemos también que España es uno de los países europeos con mayores tasas de consumo de cannabis y que estas tasas han ido aumentando progresivamente en las últimas décadas, aunque parecen haberse estancado desde 1995, mientras que la edad de inicio de consumo disminuye. Esto es debido a que la sociedad española percibe esta droga como “poco peligrosa”, y no creen, como se ha demostrado, que el riesgo de consumir otras drogas ilegales si se consume cannabis es muy elevado <sup>4</sup>.

Entre los factores que afectan al consumo encontramos:

- **Edad.** Tanto la prevalencia de iniciación como de consumo intenso aumenta en la adolescencia.
- **Género.** En prácticamente todos los países en lo que se han hecho encuestas, ya sea en la adolescencia o la edad adulta, hay un exceso masculino tanto en la incidencia como en la prevalencia del consumo de cannabis. Las tasas de consumo, uso diario y crónico, son consistentemente más altas entre los hombres que entre las mujeres a excepción de los Estados Unidos, donde parece que hay equidad en los años de adolescencia.
- **Estado socioeconómico.** En ocasiones, las tasas más altas de consumo de cannabis se encuentran entre las personas que tienen un estado socioeconómico más bajo, sin embargo, no se ha encontrado una asociación directa.
- **Disponibilidad.** La oportunidad o momento de probar por primera vez el cannabis es una condición necesaria pero no suficiente para el consumo de cannabis.

Uno de los predictores más sólidos es un historial infantil de comportamiento socialmente inadaptado, a veces con graves problemas de conducta. Esta afirmación viene reforzada por una serie de estudios de prevención, en los que se promovió un comportamiento socialmente adaptativo, todo ello durante los años de escuela, que fueron seguidos por reducciones sostenidas en la persistencia e incidencia del consumo de cannabis. Muchos jóvenes se inician en el consumo buscando pertenecer a un grupo o persiguiendo un sentimiento de transgresión, pudiendo llegar a consumir para sobrellevar emociones negativas<sup>1 2 5</sup>.

## 1.2 TRASTORNOS POR USO DE CANNABIS

Los CUD conllevan una carga económica y funcional notable tanto a nivel individual como social. En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), se define el CUD como “Un modelo problemático de consumo de cannabis que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes (Tabla 1) en un plazo de 12 meses”:

1. Se consume cannabis con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de cannabis.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir cannabis, consumirlo o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir cannabis.
5. Consumo recurrente de cannabis que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de cannabis a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por los efectos de este.
7. El consumo de cannabis provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de cannabis en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continua con el consumo de cannabis a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por el mismo.
10. Tolerancia, definida por alguno de los signos siguientes: a. Una necesidad de cantidades cada vez mayores de cannabis para conseguir la intoxicación o el efecto deseado, b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de cannabis.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los signos siguientes: a. presencia del síndrome de abstinencia característico del cannabis, b. Se

consume cannabis (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de la abstinencia.

**Tabla 1.** Criterios CUD, extraídos del DSM-V <sup>6</sup>

Es importante hablar también de conceptos como la intoxicación por cannabis y la abstinencia de cannabis. La **intoxicación por cannabis** hace referencia a los efectos secundarios no deseables que pueden derivar de un uso excesivo de la sustancia. Rara vez necesita asesoría o tratamiento médico. En contadas ocasiones aparecen síntomas graves, pero estos suelen estar asociados con otras drogas o sustancias mezcladas con cannabis. Debe cumplir los siguientes criterios (**Tabla 2**):

1. Consumo reciente de cannabis.

2. Comportamiento problemático o cambios psicológicos clínicamente significativos (p. ej. descoordinación motora, euforia, ansiedad, sensación de paso lento del tiempo, alteración del juicio, aislamiento social) que aparecen durante o poco después del consumo de cannabis.

3. Dos (o más) de los signos o síntomas siguientes que aparecen en el plazo de dos horas tras el consumo de cannabis: 1. Inyección conjuntival. 2. Aumento del apetito. 3. Boca seca. 4. Taquicardia.

4. Los signos o síntomas no se pueden atribuir a ninguna otra afección médica y no se explican mejor por otro trastorno mental, incluida una intoxicación con otra sustancia.

**Tabla 2.** Criterios intoxicación por cannabis, extraídos del DSM-V <sup>6</sup>.

En cuanto a la **abstinencia** por cannabis, esta se incluyó en el DSM IV de 1994 entre los síntomas de dependencia, señalando que no se había "demostrado de forma fiable que la abstinencia del cannabis fuera clínicamente significativa" <sup>7</sup>. No fue hasta la 5ª edición en 2013 (DSM-V), cuando la abstinencia de cannabis fue reconocida por primera vez y adoptada por la

Organización Mundial de la Salud en la Clasificación Internacional de Enfermedades Décima Revisión (ICD-10) en 2015.

La abstinencia de cannabis se define según el DSM-V como tener tres o más de los siguientes signos y síntomas (**Tabla 3**) que se desarrollan dentro de 1 semana después de la reducción abrupta o el cese del consumo prolongado de cannabis:

1. Irritabilidad, ira o agresión.
2. Nerviosismo o ansiedad.
3. Dificultad para dormir (p. ej., insomnio o sueños vívidos).
4. Disminución del apetito o pérdida de peso.
5. Inquietud.
6. Estado de ánimo depresivo.
7. Al menos uno de los siguientes síntomas físicos que causa malestar: dolor abdominal, temblores, sudoración, fiebre, escalofríos o dolor de cabeza.

**Tabla 3.** Signos y síntomas de la abstinencia de cannabis extraídos del DSM-V<sup>6</sup>.

Estos síntomas aparecen dentro de las primeras 24 h después del último uso y suelen alcanzar su máximo dentro de la primera semana, pudiendo durar hasta 1 mes. La abstinencia de cannabis está asociada con la regulación a la baja de los receptores cannabinoides-1 (CB-1) en el cerebro, de los que hablaremos más adelante, como resultado de la exposición crónica a sustratos que los activen. Cuando esta actividad en los receptores CB-1 se detiene, estos interfieren con otros sistemas de neurotransmisores, lo que contribuye a los síntomas mencionados anteriormente<sup>8</sup>. Cuanto más grave es la abstinencia, más grave es el deterioro funcional, y un deterioro funcional elevado se asocia con recaídas en consumidores más dependientes. En un estudio esto se observó cuando los participantes con niveles más altos de deterioro funcional por la abstinencia de

cannabis consumieron más cannabis en el mes siguiente al final del período de abstinencia experimental <sup>9</sup>.

### 1.3 FARMACOTERAPIAS CUD

Sabemos que la abstinencia duradera no es común, debido a los síntomas que esta produce, haciendo más posible la aparición de recaídas, así que un enfoque de tratamiento útil podría ser dirigirse a estos síntomas. Los niveles más bajos de dependencia del cannabis predicen niveles más bajos de deterioro funcional por la abstinencia, lo que provocaría niveles más bajos de recaída, pudiendo indicar que las reducciones escalonadas en el consumo de cannabis antes de un intento de dejar de fumar podrían reducir la dependencia, mejorando así las posibilidades de lograr y mantener la abstinencia <sup>9</sup>.

Aun así, según la información disponible, en la mayoría de las pacientes, la monoterapia con fármacos específicos para la abstinencia tampoco sería suficiente para reducir el consumo de cannabis. Podemos sacar un ejemplo del abandono del hábito de fumar, en el que la terapia de reemplazo de nicotina (TRN) no es suficiente como monoterapia en la mayoría de pacientes y el estándar de actuación es la TRN junto con asesoramiento y otros agentes farmacológicos como bupropión <sup>8</sup>.

En estos casos, se apuesta por la terapia cognitiva conductual, la terapia de mejora motivacional y el manejo de contingencias, que pueden reducir sustancialmente el consumo de cannabis y los problemas relacionados a este junto a posibles intervenciones farmacológicas que consigan aliviar los aspectos físicos de la abstinencia <sup>9 10</sup>. Hoy en día no existen farmacoterapias específicas para el CUD, aunque varios tipos de medicamentos, como los agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides, han mostrado resultados prometedores <sup>10</sup>.

En cuanto a las intervenciones farmacológicas, además de investigar a través de la modulación de los receptores de cannabinoides (CB-1 y CB-2), mediante agonistas del CB-1 como el dronabinol (estereoisómero del THC), nabixmol y nabilona (análogo sintético del THC)), también se ha investigado la posibilidad

de modular otros sistemas relacionados con el glutamato, dopamina, norepinefrina, serotonina y el GABA y los candidatos prometedores para el tratamiento de CUD incluirían la naltrexona, gabapentina y N-acetilcisteína. También, los análogos de cannabinoides que no se unen al receptor CB1 son compuestos atractivos para la investigación, destacando el dexamabinol y el CT-3 <sup>11</sup>.

Entre todas estas terapias farmacológicas, se ha propuesto al CBD, que puede atenuar los efectos eufóricos del THC fumado y reducir la intoxicación y además, también reduce los síntomas de la abstinencia como la ansiedad, como un tratamiento potencial para la CUD <sup>8</sup>.

#### 1.4 SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y CBD

Para comprender los diferentes mecanismos de acción del CBD primero debemos conocer su principal diana, el sistema endocannabinoide (SEC).

El SEC es un sistema complejo de comunicación intercelular, que se extiende, por el cerebro, además de por otros órganos y tejidos del cuerpo. El objetivo de este sistema es el equilibrio y optimización de procesos metabólicos y fisiológicos en nuestro cuerpo. Se trata de un sistema multifuncional, es decir, influye y es influenciado por muchas otras vías de señalización <sup>12</sup>. Una de sus funciones de interés es su influencia en el circuito de recompensa en respuesta a las sustancias de abuso <sup>13</sup>. Es un sistema difícil de entender por los pocos años que lleva siendo investigado, ya que su descubrimiento fue hace relativamente poco tiempo, además de la complejidad que se encuentra en cada ser humano.

El SEC está formado por receptores cannabinoides y sus ligandos endógenos (endocannabinoides [eCB]), aunque también comprende las proteínas que transportan, sintetizan y degradan eCB. Los receptores cannabinoides actúan como la cerradura de los endocannabinoides, estos se unen a los receptores activándolos y produciendo cambios dentro de las células que desembocan en las acciones finales del sistema endocannabinoide. Los principales receptores que componen el sistema endocannabinoide son los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2. Algunos ligandos endógenos de este sistema pueden actuar

también sobre otro tipo de receptores, como los receptores GRP55, vaniloideos de potencial transitorio (TRPV), 5-HT1A y algunos que están en proceso de ser más estudiados son los GPR18, 5-HT3 y los PPARs. Todos estos son proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula <sup>13 12</sup>.

El interés principal estos últimos años se ha centrado en los **CB-1**. Podemos encontrarlos mayormente en el sistema nervioso central (SNC) aunque también existen en zonas del sistema nervioso periférico (SNP) y participan en guiar funciones como la memoria, el estado de ánimo y el apetito. Los receptores CB-1 están relacionados con el circuito de recompensa por su ubicación en las regiones estriatales que median la función de recompensa y pueden modular el tono general de esta por su función en la vía del área tegmental ventral y núcleo accumbens (VTA-NAc) <sup>13</sup>.

La distribución de los receptores **CB-2** se centra en el SNP y son abundantes en las células del sistema inmunitario, aunque su presencia también se ha demostrado en el SNC. En cuanto al resto de los receptores sobre los que pueden actuar los eCB, están localizados en distintos aparatos y sistemas:

- Los receptores GPR55 se encuentran en las glándulas adrenales, el sistema digestivo, el SNC y el bazo y están implicados en la regulación de la presión sanguínea, del dolor inflamatorio y del metabolismo óseo.
- Los receptores TRPV, están presentes en todos los tejidos y en el SNC y SNP. Son mediadores del dolor y de la inflamación, de la termo-regulación y del tono muscular.
- Los receptores 5-HT1A (receptores serotoninérgicos) están distribuidos principalmente en el SNC. Están relacionados con los procesos emocionales y de memoria, influyendo en el estado emocional.

El CBD ha atraído un inmenso interés recientemente por su asociación con muchos circuitos neuronales involucrados en la adquisición de la adicción y en los comportamientos posteriores de búsqueda de drogas. A pesar de que la actividad del CBD sobre los receptores cannabinoides es limitada, conocemos que sus acciones se deben principalmente a efectos indirectos sobre dichos

receptores. Un mecanismo propuesto de acción del CBD en los receptores CB1 es la modulación alostérica negativa, que se ha informado en varios estudios in vitro, por la que el CBD se une en el sitio alostérico del receptor inhibiendo la función de este. Con respecto a los receptores CB2, se informó que el CBD actúa como un agonista de inverso o antagonista del receptor. Se ha demostrado también que el CBD activa otros receptores TRPV, incluidos TRPV2, TRPV3 y TRPV4, hallazgos que junto con las acciones en TRPV1 sugieren un potencial papel neuro protector y antiepiléptico. Como se demostró en estudios con ratones <sup>14,15</sup> el CBD mediante la activación de los receptores 5HT1A tiene efectos antidepresivos.

Actúa inhibiendo la degradación de la anandamida, también como inhibidor o inductor de varias isoformas del citocromo P450, cuyas enzimas (CYP450) participan en el metabolismo de la mayoría de los fármacos, por lo que tiene potencial de interactuar con muchos medicamentos. Aun así, el informe de la Organización Mundial de la Salud concluyó que tiene un buen perfil de seguridad y destaca su ausencia de potencial adictivo. <sup>16 17</sup>.

Entre las características del CBD encontramos sus efectos ansiolíticos y antipsicóticos, así como sus propiedades neuro protectoras, que han hecho posible su estudio como potencial terapia en problemas de abuso de sustancias y para tratar la dependencia que estas generan. <sup>18</sup>

## 1. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión bibliográfica es el análisis de ensayos clínicos y preclínicos en los que se haya observado los posibles beneficios del CBD en el tratamiento del síndrome de abstinencia producido por el consumo de cannabis.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar una correcta búsqueda de nuestra información, es necesario que recurramos a ciertas palabras clave, estas serán las que respondan a las siguientes preguntas: ¿Quién es la población por estudiar?, ¿Qué intervención se está estudiando? Y por último ¿Qué resultado observamos?

Para ello nos dirigimos a la página de los Descriptores de las Ciencias de la Salud (DeCS), allí convertiremos nuestras palabras clave en descriptores en español, y estos en su equivalente inglés, Medical Subject Headings (MeSH). Estos serán los descriptores que utilizaremos en el buscador Pubmed para encontrar la información necesaria en la base de datos de Medline.

En cuanto a la población por estudiar son aquellas personas con un CUD. En cuanto a la intervención estudiada, es el uso de CBD. Como resultado que queremos conseguir es la reducción de la abstinencia.

Palabras clave	DeCS	MeSH
Trastornos por uso de cannabis	Abuso de marihuana	Marijuana abuse
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol
Abstinencia	Síndrome de abstinencia a sustancias	Substance Withdrawal Syndrome

Los **criterios de inclusión** que utilizaremos para recopilar artículos serán:

- Artículos que no superen los 10 años de antigüedad

- Artículos completos y de acceso libre
- Ensayos clínicos o preclínicos

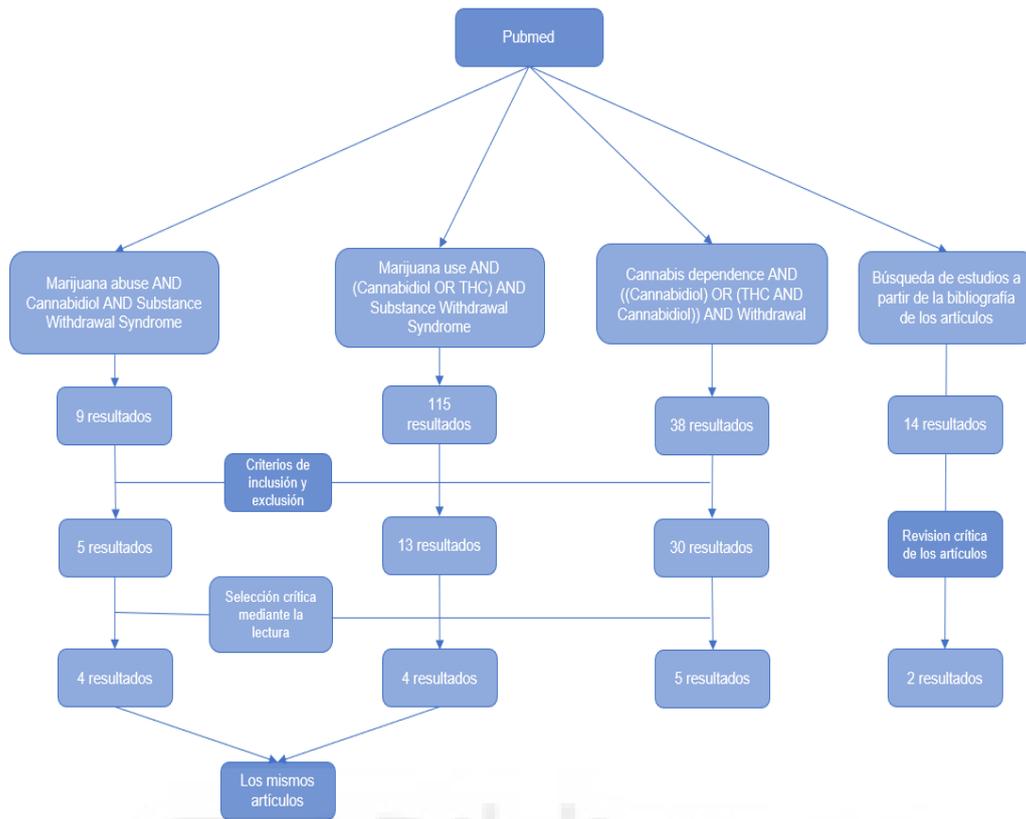
En cuanto a los **criterios de exclusión** tendremos:

- Artículos escritos en otra lengua que no sea el español o el inglés
- Artículos de pago
- Aquellos artículos que no hablen del CBD

A continuación, podremos poner los siguientes MeSH en el buscador de Medline unidos por los operadores booleanos “AND” y “OR” dependiendo de lo que queramos indicar. Obtendremos el siguiente cuadro de búsqueda “Marijuana abuse AND Cannabidiol AND Substance Withdrawal Syndrome”.

Mediante la siguiente búsqueda obtuvimos 9 resultados, que quedaron en 4 al aplicar criterios de inclusión y exclusión, al haber encontrado tan pocos, ampliamos la búsqueda añadiendo el THC de la siguiente manera “Marijuana use AND (Cannabidiol OR THC) AND Substance Withdrawal Syndrome” de la cual sacamos 115 resultados, que redujeron su número a 13 al aplicar los criterios de inclusión y exclusión. De estos 13, tras una lectura de los artículos, se obtuvo que únicamente 4 de ellos serían útiles en esta revisión.

Ampliando la búsqueda cambiando el contenido del cuadro de Medline, y eliminando uno de los criterios de inclusión, para no buscar únicamente estudios clínicos y preclínicos, ya que obteníamos siempre los 4 mismos resultados. Obtuvimos 30 estudios más, de los cuales escogimos 5 tras una lectura de cada uno de ellos. Y cuando realizamos la búsqueda para estudios realizados en animales se pudieron obtener 2 estudios, quedándonos un total de 11 estudios.



**Figura 1:** Árbol de búsqueda en Medline



## 4. RESULTADOS

### *Ensayos clínicos*

En marzo de 2014, se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego de 28 días de duración en Nueva Gales del Sur, Australia. Un total de 51 pacientes, de entre 18 y 65 años, cumplían con los criterios que marcaba el DSM-IV para la dependencia de cannabis y que habían presentado o presentaban síntomas de abstinencia y un deseo de reducir o detener su consumo. Los criterios de exclusión fueron pacientes con situaciones medicas o psiquiátricas inestables, que hubieran empezado o modificado la dosis de alguna medicación en el último mes, embarazo y aquellos que hubieran dado positivo en la prueba de orina para otras sustancias de abuso. Se les administró Nabixmol (una preparación farmacéutica derivada del cannabis formada por THC y CBD, administrado por vía nasal), y placebo durante 6 días (la dosis máxima de Nabixmol fue de 86,4 mg de THC y 80 mg de CBD) y 3 días posteriores en los que no se administró la medicación. Durante estos 9 días, los pacientes recibieron también intervenciones psicológicas estandarizadas. Al comienzo del estudio se les administraron 8 pulverizaciones por la tarde (21,6 mg de TCH y 20mg de CBD) y 8 más por la noche y los 2 días siguientes se alcanzó la dosis máxima (8 pulverizaciones, 4 veces al día), a continuación, las dosis se fueron reduciendo a 6 pulverizaciones 4 veces al día el 4º día, 4 pulverizaciones 4 veces al día el 5º día y 2 pulverizaciones 4 veces al día el 6º día. Los últimos 3 días fueron el periodo de ausencia de mediación.

Se observó una reducción mayor de los síntomas de abstinencia en el tratamiento con Nabixmol en relación con el placebo y también tuvo un beneficio más limitado sobre los trastornos de sueño, la ansiedad y la pérdida de apetito, pero, a pesar de esto, no se observó diferencia entre los 2 grupos en cuanto a la reducción del consumo de cannabis en el seguimiento. Los pacientes no fueron capaces de diferenciar entre el tratamiento con placebo o Nabixmol y los efectos adversos no fueron significativos en ninguno de los grupos. Es importante mencionar también que el día 6 se observó que las pérdidas del estudio habían sido de un 50% en el grupo del placebo, en cambio, los participantes del grupo en tratamiento con Nabixmol que abandonaron fueron un 15%. Se observaron

también grandes tasas de recaída en ambos grupos un mes después de finalizar la intervención. Las limitaciones de este estudio fueron la corta duración del tratamiento farmacológico y el hecho de que los pacientes estuvieran en una unidad de hospitalización, lo que pudo favorecer la reducción por igual del consumo en ambos grupos <sup>19 20</sup>.

En 2015, se probó en un paciente de 27 años diagnosticado de trastorno bipolar y un consumo diario de cannabis la adición de aceite de CBD durante 3 meses a su tratamiento (comenzó con una dosis de 24 mg al día (6 pulverizaciones cuando lo necesitara y 2 antes de dormir) disminuyendo de manera gradual a 18 mg (usando únicamente 6 pulverizaciones antes de dormir), además, recibió sesiones de neurofeedback y trabajo corporal. El paciente presentaba problemas de ansiedad que perjudicaban su calidad de sueño y le hacían estar más irritable (medidos por el índice de calidad del sueño (PSQI) y la escala de calificación de ansiedad de Hamilton (HAM-A). Acudió a citas mensuales que evaluaran la dosificación adecuada de CBD y con el paso del tiempo se observó mejoría reduciendo la ansiedad del paciente y por tanto pudo mantener un horario de sueño regular, lo que provocó un cambio en su vida personal, volviéndose más socialmente activo. Todo ello, junto con el hecho de que no se realizaron cambios en el resto de medicación que tomaba aumenta la idea de que estos efectos fueron derivados del CBD. Una importante limitación de este estudio es el hecho de que el consumo de cannabis fuera autoinformado <sup>21</sup>.

En 2016, se realizó un estudio sobre los efectos del Sativex (forma comercial del Nabixmol) sobre la abstinencia y las ganas de consumir cannabis en un grupo de 9 pacientes durante 8 semanas de forma autotitulada. El estudio se realizó de forma doble-ciega y controlado con placebo alternando 4 semanas de consumo habitual de cannabis (absteniéndose de otras drogas psicoactivas) y 4 semanas de abstinencia. Estos 9 pacientes se encontraban en una franja de edad entre 18-50 años y presentaban dependencia al cannabis según el DSM-V, debían presentar también síntomas de abstinencia, no presentar algún trastorno psiquiátrico, ni dependencia a otra droga o sensibilidad al dronabinol, CBD,

etanol o aceite de menta (usado en el aerosol bucal de Sativex), se excluyeron también mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Se utilizaron dosis mayores en que en estudios previos (hasta 108 mg de THC / 100 mg de CBD) que fueron bien toleradas, sin observarse efectos adversos graves, y que redujeron los síntomas de abstinencia, sin embargo, tuvieron el mismo efecto que el placebo en la reducción del deseo de consumir cannabis. Las dosis más bajas de Sativex fueron también efectivas para la prevención de la abstinencia. Las limitaciones de este estudio incluyen el pequeño tamaño de la muestra y el hecho de que la mayoría fueran hombres caucásicos. Tampoco se incluyeron THC y CBD por separado como comparación en el experimento, por lo que se limita el conocimiento sobre la respectiva contribución de cada uno <sup>22</sup>.

En el mismo año se sometió a 4 pacientes a una autotitulación de Sativex (hasta 113,4 mg de THC / 105 mg de CBD) junto a una terapia de mejora motivacional y terapia cognitiva conductual que duró 3 meses. Se realizaron visitas una vez por semana durante las semanas 13-16 y las semanas 20 y 24. Los pacientes fueron seleccionados entre hombres y mujeres adultos, que cumplieran los criterios del DSM-IV para la dependencia de cannabis y que no presentaran dependencia a otras drogas, parientes de primer grado con esquizofrenia, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, convulsiones, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia y con sensibilidad al dronabinol, CBD, etanol o aceite de menta (usado en el spray de Sativex).

La dosis promedio de Sativex fue de 77,5 mg de THC / 71,7 mg de CBD) y fue bien tolerada, sin efectos adversos. Se redujo el consumo de cannabis, aunque el antojo disminuyó las dos primeras semanas, volvió a aumentar a partir de la tercera semana, aunque dependía de la escala de antojo utilizada. También se mantuvieron los niveles de abstinencia. La limitación principal de este estudio es la falta de un grupo control o placebo con el cual comparar los resultados <sup>23</sup>.

Dos años más tarde, en 2018, se realizó un estudio piloto, aleatorizado y doble ciego sobre la tolerabilidad y seguridad del Nabixmol frente a placebo. Las dosis de Nabixmol llegaron hasta 113,4 mg de THC / 105 mg de CBD, y su

administración se combinó con terapia de mejora motivacional y terapia cognitiva conductual (MET/CBT). En este estudio, a los participantes se les compensó a razón de 855 \$ por su tiempo, estos fueron personas de entre 18 y 65 años que presentasen dependencia al cannabis y que buscaban tratamiento para ello, excluyendo a aquellos con dependencia a otras drogas o que presentaran antecedentes de convulsiones, o enfermedad cardiovascular o pulmonar, también que tuvieran sensibilidad al CBD o dronabinol, propilenglicol, etanol o aceite de menta y que estuvieran tomando algún medicamento psicotrópico o manejasen maquinaria pesada. Se reclutaron 40 personas para este ensayo, en las cuales se observó una disminución del consumo de cannabis en ambos grupos (placebo y Nabixmol), diferenciándose únicamente en los pacientes que recibieron dosis altas de Nabixmol, los cuales presentaron mayor tendencia a la reducción del consumo frente al placebo. En cuanto a la abstinencia, no observaron diferencias significativas en ambos grupos.

En conclusión, en este estudio se confirmó la buena tolerabilidad de dosis altas de Nabixmol (los efectos adversos no difirieron entre los brazos del tratamiento) y la mayor capacidad de reducción de consumo en dichas dosis altas de Nabixmol frente a placebo. Se observaron limitaciones en el estudio como el pequeño tamaño y variabilidad de la muestra, tampoco se incluyeron condiciones experimentales sin MET/TCC, por lo que no se pudo observar su contribución al ensayo <sup>24</sup>.

En 2019 se comprobó con ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego y paralelo que comparaba Nabiximol con placebo en un estudio ambulatorio la seguridad y eficacia del Nabiximol frente a placebo todo ello junto con intervenciones psicológicas. El estudio duró 12 semanas, con un seguimiento a las 24 semanas después del reclutamiento. En este ensayo participaron 128 adultos (30 mujeres y 98 hombres) que presentaban una dependencia al cannabis, en búsqueda de un tratamiento y que no habían respondido a tratamientos previos, no presentaban ningún trastorno médico o psiquiátrico o dependencia a alguna otra sustancia. Las dosis de Nabixmol fueron de 86,4 mg de THC / 80 mg de CBD, un régimen basado en estudios anteriores <sup>19 22 23</sup>, con una suspensión del tratamiento gradual en ambos grupos. El principal objetivo

de este estudio fue la medida de los días de consumo de cannabis ilícito de manera auto informada por los pacientes, también se midieron factores como la ansiedad y la presencia de efectos adversos. Los participantes de ambos grupos participaron en entrevistas de investigación confidenciales en las semanas 0, 4, 8 y 12. Se observó un mayor autoinforme de consumo de cannabis en el grupo placebo frente al Nabixmol durante las 12 semanas y en ambos grupos se mejoraron problemas relacionados con el consumo como la abstinencia y los antojos.

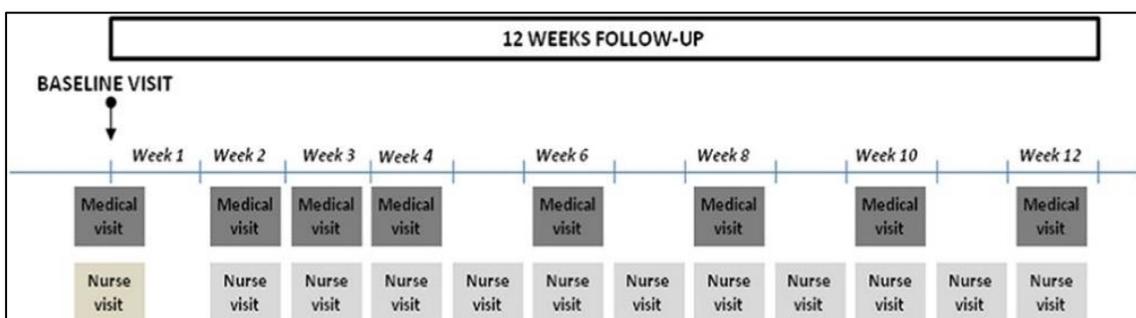
Las limitaciones de este estudio fueron que solo la mitad de los participantes aguantaron el periodo de tratamiento durante las 12 semanas y que la abstinencia solo se logró en una minoría de pacientes. También se destaca el bajo seguimiento de los participantes que completaron las entrevistas de investigación y por último la desconfianza producida por las medidas auto informadas de consumo de cannabis ilícito <sup>25</sup>.

En 2020 se realizó un ensayo clínico de 2ª fase, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para investigar la administración de CBD como tratamiento farmacológico para el CUD que duró 4 semanas cuyo objetivo principal era conocer la dosis de CBD más eficaz para reducir el consumo de cannabis. Se usó CBD (200mg, 400mg, 800mg) y placebo en pacientes 48 pacientes de 16-60 años, que cumplieran con los criterios que marca el DSM-5 para el CUD. El principal criterio de valoración fue el THC-COOH urinario: concentraciones de creatinina más bajas y/o más días por semana de abstinencia. En el análisis intermedio tuvo que eliminarse el CBD 200 mg al ser una dosis inefectiva y 34 pacientes adicionales entraron en el estudio en los grupos de 400mg, 800mg y placebo. Comparado con el placebo ambas concentraciones (400, 800 mg) demostraron incrementar la abstinencia al cannabis mientras que reducían el THC-COOH, existiendo evidencias sobre la mayor efectividad del CBD 400 mg ante el de 800 mg. En ambos tratamientos el CBD fue tolerado correctamente y no causó efectos adversos severos. Este es el primer análisis clínico randomizado sobre el CBD en el tratamiento del CUD. Se concluiría por tanto que a dosis orales diarias de 400 o 800 mg, el CBD presenta un potencial como tratamiento seguro y eficaz para el tratamiento de

personas con un CUD siendo más eficaces que el placebo reduciendo el uso de cannabis <sup>26</sup>.

Entre 2020 y 2021 se llevó a cabo un estudio piloto que observaría la eficiencia del cannabidiol inhalado en CUD. El estudio se realizó de manera exploratoria, observacional, no randomizada y abierta en un centro de apoyo y prevención de las adicciones en París. Se basaba en la administración de un cigarrillo electrónico a los pacientes, el cual contenía CBD líquido cuya dosis se ajustaba según el antojo del paciente (33.3, 66,6 o 100 mg/ml). También podía contener nicotina en caso de consumo de tabaco. En este estudio se apuntaron 20 personas de 36 años de media (entre 21 y 61), de los cuales la mayoría eran hombres, solteros y con trabajo estable. Para participar en el estudio, los pacientes debían tener un CUD (basado en los criterios del DSM-V), tener un seguro médico o seguridad social, haber contactado con el centro en alguna ocasión para reducir o detener el consumo de cannabis y dar positivo en la prueba de orina de THC, mientras que la presencia de alguna patología aguda, embarazo o lactancia y la adicción a otras sustancias diferentes al cannabis excluyendo el tabaco serían criterios excluyentes.

El seguimiento se llevó a cabo durante 12 semanas durante las cuales los pacientes recibieron visitas médicas (4 una vez por semana y 4 una vez cada 2 semanas). Las dosis de CBD fueron reevaluadas cada 7 días y ajustadas según la necesidad de cada paciente.



**Figura 2:** Visitas de médicos y enfermeros a lo largo del estudio

Sin embargo, únicamente 9 pacientes fueron capaces de completar las 12 semanas de observación. Se observó una reducción del consumo de cannabis en un 50% (resultado principal) en 6 pacientes (30%) y, además, una disminución de cannabis fumado al día y dinero gastado en cannabis al día. Se comprobó también que fue necesario aumentar la dosis de CBD a los pocos días de empezar el tratamiento (la dosis media de CBD inhalado por día fue de 215,8 mg) .En el caso de los 6 participantes que redujeron el consumo de cannabis un 50% en las primeras 4 semanas, al compararlos con el resto de participantes se observó un consumo mayor de CBD (221 mg/día contra 66 mg/día, 149 mg/día de media), aunque esas diferencias desaparecieron en las semanas 8 y 12. No fue necesario un tratamiento contra la abstinencia de cannabis ya que esta fue mínima. También se redujeron la cantidad de cigarrillos fumados por día y cantidad de monóxido de carbono exhalado en el grupo que consumía tabaco. Aparecieron efectos adversos leves como el dolor e irritación de garganta (probablemente producidos por el uso del cigarrillo electrónico o la nicotina <sup>27</sup>) y la fatiga (tampoco relacionada con el CBD).

Este estudio refuerza la idea de que el CBD podría ser útil en el tratamiento de un CUD ya que no se prescribieron tratamientos para los síntomas de abstinencia. Además, añade la ventaja de un dispositivo como el cigarrillo electrónico, de forma que hace más sencillo al paciente controlar la cantidad de CBD que absorbe. Sin embargo, el hecho de que no fuera un estudio doble ciego, randomizado, no se conociera con exactitud el consumo previo de los pacientes, el reducido número de la muestra y que estos pudieran autoaplicarse su tratamiento son limitaciones que hacen necesario un nuevo estudio, multicéntrico a mayor escala, aleatorizado y controlado con placebo <sup>28</sup>.

ESTUDIOS CLÍNICOS					
TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	Nº DE PARTICIPANTES	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	REFERENCIA
Nabixmol  THC:CBD (86,4:80) dosis máxima	28 días	51 (18-65 años)	Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo	↓ Síntomas de abstinencia  ↓ Menor de los trastornos de sueño, ansiedad y pérdida de apetito  = consumo de cannabis	19
Aceite CBD (24mg/día dosis máx. que se redujo hasta 18 mg/día)  + sesiones neurofeedback  + trabajo corporal	3 meses	1 hombre (27 años)  Adicción diaria al cannabis y trastorno bipolar	Abierto, consumo autoinformado	↓ Ansiedad  ↑ Calidad del sueño	21
Sativex  THC:CBD (108:100) dosis máxima	8 semanas	9 (18-50 años)	Doble ciego, controlado con placebo	↓ Síntomas de abstinencia  ↓ Deseo de consumo (igual en ambos grupos)	22
Sativex  THC:CBD (113,4:105)  + terapia mejora motivacional  + terapia cognitiva conductual	3 meses	5	Abierto, autotitulación del tratamiento	↓ Niveles de consumo  = Síntomas de abstinencia (mínimos)	23

Nabixmol THC:CBD (113,4:105)	3 meses	40	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	↓ Niveles de consumo (ambos grupos)  ↓ Síntomas de abstinencia (ambos grupos)	24
Nabixmol THC:CBD (86,4:80)	12 semanas.  Seguimiento a las 24 semanas del comienzo	128  30 mujeres  98 hombres	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	↓ Síntomas de abstinencia  ↓ Antojo  ↓ Consumo	25
CBD (200, 400, 800 mg)	4 semanas	48 (16-60 años)	Aleatorizado. Doble ciego, controlado con placebo	↓ Síntomas de abstinencia  ↓ Consumo	26
CBD inhalado (33,3, 66,6, 100 mg/ml)	12 semanas	9 (21-61 años)  La mayoría hombres	Exploratorio, observacional, no aleatorizado, abierto	↓ Niveles de consumo  ↓ Síntomas de abstinencia	28

**Tabla 4.** Resultados de los estudios en humanos

### *Estudios preclínicos*

En cuanto a los estudios llevados a cabo en animales de experimentación, en 2018 se quiso comprobar que efectos tenían distintas dosis de CBD (5, 10 y 20 mg/kg) en 180 ratones C57BL/6J que presentaran abstinencia de cannabis tras haber sido tratados con CP-55,940 (un agonista sintético del receptor CB-1 más potente que el THC). A los ratones se les administró 0,5 mg/kg de CP-55,940 cada 12 h durante 7 días, y se midió la abstinencia 12 h después del cese del tratamiento midiendo factores como la actividad motora, los signos somáticos y el comportamiento ansioso. Se midieron también cambios en la expresión génica, todo ello en el área tegmental ventral, receptores cannabinoides (CB-1 y CB-2 en el núcleo accumbens) y en el receptor opioide  $\mu$  utilizando una técnica PCR en tiempo real. Los resultados obtenidos que se observaron incluyeron la

normalización en la expresión génica y el alivio de la abstinencia (bloqueo del aumento de la actividad motora y del número de crías, frotamientos y saltos) demostrando así la utilidad del CBD en trastornos provocados por el abuso de sustancias <sup>29</sup>.

En 2019, se quiso comprobar si el CBD podía mejorar los signos de abstinencia y déficits cognitivos en ratones C57Bl6 tratados con SR141716A (antagonista del receptor CB-1) mediante una tarea de discriminación condicional y en el laberinto de Barnes. Los datos obtenidos para el conjunto de 335 ratones macho C57Bl6 señalaron que el CBD solo no afectó al rendimiento cognitivo, ni tampoco atenuó los signos de abstinencia, sin embargo produjo efectos ansiolíticos, lo que nos lleva a pensar que, como monoterapia, es una alternativa más segura frente al tratamiento de varios trastornos de consumo de sustancias <sup>30</sup>.

ESTUDIOS PRECLÍNICOS					
TRATAMIENTO	DURACIÓN DEL ESTUDIO	Nº DE PARTICIPANTES	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS	REFERENCIA
CBD (5.10,20 mg/kg)	8 días	180 ratones C57BL/6J	Abstinencia espontánea de cannabis	↓ Actividad motora, frotamientos, saltos  ↓ Síntomas de abstinencia	<sup>29</sup>
CBD (0-20 mg/kg)	4.5 días	335 ratones C57BL/6J	Abstinencia precipitada de cannabis	↓ Ansiedad = Síntomas de abstinencia	<sup>30</sup>

**Tabla 5.** Resultados de los estudios en animales

## 5. DISCUSIÓN

En esta revisión se ha podido comprobar cómo actúa el CBD y su potencial utilidad en tratamiento del síndrome de abstinencia al cannabis desde un punto de vista traslacional, recopilando información tanto de estudios clínicos como de estudios preclínicos.

Parte de los estudios que hemos revisado hacen hincapié en encontrar una dosis concreta de Nabixmol o emplear únicamente CBD que consiga reducir estos síntomas de la abstinencia y el consumo de cannabis. Se ha podido comprobar que dosis altas de Nabixmol son bien toleradas por los pacientes, además de su efecto reduciendo el consumo frente al placebo <sup>24</sup>. Las propiedades del CBD que la señala como una molécula útil en el tratamiento de estos trastornos son ampliamente conocidos. Principalmente sus acciones ansiolíticas, ya que la ansiedad es el mayor síntoma de abstinencia cuando se decide dejar el cannabis, promoviendo la recaída en su consumo para paliar esta ansiedad. En el caso de estudios con Sativex (Nabixmols), parte de esta reducción de la ansiedad podría estar producida por el THC que forma parte de la presentación farmacéutica, o en su defecto, podría contribuir más a este efecto que el CBD. Por ello, existe la necesidad de realizar estudios en los que se valore dicho aporte comparando Nabixmols, THC y CBD por separado.

La información disponible sobre esta temática es muy limitada. Se observa la necesidad de estudios más grandes, con mayor número de pacientes y una muestra más representativa de la población general (la mayoría suelen ser hombres) y sobre todo que estudien la administración de CBD a largo plazo, ya que los estudios llevados a cabo hasta la fecha no sobrepasan los 3 meses de tratamiento.

Estos estudios deberían realizarse de manera doble-ciega, esto ha afectado en el caso de estudios en los que los pacientes que conocían que estaban tomando reportaban menor cantidad de efectos relacionados con la abstinencia o se forzaban a consumir menos cannabis durante el estudio. También en el caso de estudios en los que los pacientes autoinformaban de su consumo, esta información podía estar sesgada o alterada, por ello la mejor forma es midiendo

parámetros en orina haciendo esta información más verificable. Estas son solo 2 de las limitaciones que componen la mayoría de los estudios que hemos revisado, a estas se unen la realización de algunos estudios en una unidad de hospitalización, la falta de un grupo control o placebo, la ausencia de comparación en estudios con MET/TCC o el conocimiento previo de consumo de los pacientes.

En el caso de los estudios realizados en una unidad de hospitalización, la capacidad de los pacientes de consumir cannabis de manera ilícita estaba coartado, de manera que el consumo se reducía sin tener en cuenta que esta decisión no estaba siendo tomada por los pacientes. En los estudios en los que el paciente puede seguir consumiendo, pero no lo hace porque no lo ve necesario, el tratamiento tiene mayor fiabilidad.

Son necesarios también estudios en los que se compare el tratamiento con un grupo que esté recibiendo placebo y en el caso de estudios en los que se observe la eficacia de un tratamiento en conjunto con MET, TCC o psicoterapia podría ser útil ver el aporte de dichas terapias comparando con grupos que no las reciban. Aun así, sabemos que la monoterapia casi nunca es una solución, por lo que este tipo de terapias siempre son necesarias y van a aportarnos algo.

## 6. CONCLUSIONES

- No existe un tratamiento aceptado para el síndrome de abstinencia al cannabis que pone de manifiesto la necesidad de investigar nuevos agentes farmacológicos eficaces y seguros.
- El CBD presenta una serie de propiedades muy interesantes que hacen que sea una molécula de interés en el tratamiento de la abstinencia al cannabis.
- La combinación de THC+CBD (Nabixmol) ha presentado cierta utilidad en el tratamiento del síndrome de abstinencia al cannabis.
- Dosis altas de Nabixmol son bien toleradas y las dosis más altas de estos y del CBD presentan mayor efecto en la reducción del consumo de cannabis.

- La monoterapia presenta menor eficacia que la combinación con terapias cognitivas o motivacionales
- Es necesaria una mayor cantidad de estudios en este tema, realizados a mayor escala, estandarizados, randomizados y doble ciego controlados con placebo, para estudiar más en profundidad la potencial utilidad el CBD en estos trastornos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Kalant H, editor. The health effects of cannabis. Toronto: Centre for Addiction and Mental Health; 1999. 526 p.
2. C. Anthony J, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O. Cannabis Epidemiology: A Selective Review. *Curr Pharm Des.* 2017;22(42):6340-52.
3. UNITED NATIONS OFFICE ON DRUGS AND CRIME & DIVISION FOR TREATY AFFAIRS. WORLD DRUG REPORT 2022. S.I.: UNITED NATIONS; 2022.
4. Bobes J, Bascarán MT, González MP, Sáiz PA. Epidemiología del uso/abuso de cannabis. *Adicciones.* 2000;12(5):31.
5. Casajuana Kögel C, López-Pelayo H, Oliveras C, Colom J, Gual A, Balcells-Oliveró MM. Relación entre las motivaciones para consumir y el consumo problemático de cannabis. *Adicciones.* 2021;33(1).
6. American Psychiatric Association, editor. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2014. 438 p.
7. Crowley TJ, Macdonald MJ, Whitmore EA, Mikulich SK. Cannabis dependence, withdrawal, and reinforcing effects among adolescents with conduct symptoms and substance use disorders<sup>1</sup>Presented in part at the National Marijuana Conference of the National Institute on Drug Abuse, Washington, D.C., on 20 July 1995.1. *Drug Alcohol Depend.* 1998;50(1):27-37.
8. Brezing CA, Levin FR. The Current State of Pharmacological Treatments for Cannabis Use Disorder and Withdrawal. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(1):173-94.
9. Allsop DJ, Copeland J, Norberg MM, Fu S, Molnar A, Lewis J, et al. Quantifying the Clinical Significance of Cannabis Withdrawal. Verdejo García A, editor. *PLoS ONE.* 2012;7(9):e44864.
10. Connor JP, Stjepanović D, Le Foll B, Hoch E, Budney AJ, Hall WD. Cannabis use and cannabis use disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 2021;7(1):16.

11. Zehra A, Burns J, Liu CK, Manza P, Wiers CE, Volkow ND, et al. Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2018;13(4):438-52.
12. Lu HC, Mackie K. Review of the Endocannabinoid System. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2021;6(6):607-15.
13. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Front Psychiatry*. 19 de febrero de 2019;10:63.
14. Zanelati T, Biojone C, Moreira F, Guimarães F, Joca S. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors: Cannabidiol induces antidepressant-like effect. *Br J Pharmacol*. 2010;159(1):122-8.
15. Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*. abril de 2016;103:16-26.
16. White CM. A Review of Human Studies Assessing Cannabidiol's (CBD) Therapeutic Actions and Potential. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(7):923-34.
17. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(1):9-28.
18. Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational Investigation of the Therapeutic Potential of Cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 21 de septiembre de 2018;9:2009.
19. Allsop DJ, Copeland J, Lintzeris N, Dunlop AJ, Montebello M, Sadler C, et al. Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy During Cannabis Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(3):281.
20. Allsop D, Lintzeris N, Copeland J, Dunlop A, McGregor I. Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*. junio de 2015;97(6):571-4.
21. Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report. *Integr Med Encinitas Calif*. 2015;14(6):31-5.
22. Trigo JM, Lagzdins D, Rehm J, Selby P, Gamaledin I, Fischer B, et al. Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug Alcohol Depend*. abril de 2016;161:298-306.
23. Trigo JM, Soliman A, Staios G, Quilty L, Fischer B, George TP, et al. Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series. *J Addict Med*. julio de 2016;10(4):274-9.

24. Trigo JM, Soliman A, Quilty LC, Fischer B, Rehm J, Selby P, et al. Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. Cooper ZD, editor. PLOS ONE. 31 de enero de 2018;13(1):e0190768.
25. Lintzeris N, Bhardwaj A, Mills L, Dunlop A, Copeland J, McGregor I, et al. Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med. 1 de septiembre de 2019;179(9):1242.
26. Freeman TP, Hindocha C, Baio G, Shaban NDC, Thomas EM, Astbury D, et al. Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. Lancet Psychiatry. 2020;7(10):865-74.
27. What are the respiratory effects of e-cigarettes? BMJ. 15 de octubre de 2019;I5980.
28. Cleirec G, Desmier E, Lacatus C, Lesgourgues S, Braun A, Peloso C, et al. Efficiency of Inhaled Cannabidiol in Cannabis Use Disorder: The Pilot Study Cannavap. Front Psychiatry. 24 de mayo de 2022;13:899221.
29. Navarrete F, Aracil-Fernández A, Manzanares J. Cannabidiol regulates behavioural alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal: Cannabidiol regulates cannabinoid withdrawal. Br J Pharmacol. 2018;175(13):2676-88.
30. Myers AM, Siegele PB, Foss JD, Tuma RF, Ward SJ. Single and combined effects of plant-derived and synthetic cannabinoids on cognition and cannabinoid-associated withdrawal signs in mice: Single/combined cannabinoid cognitive and withdrawal effects. Br J Pharmacol. mayo de 2019;176(10):1552-67.