



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL EN EL TRASTORNO POR USO DE OPIOIDES

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Araceli Martín García

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1.	RESUMEN.....	3
2.	INTRODUCCIÓN.....	4
2.1.	OPIOIDES	4
2.1.1.	Situación epidemiológica.....	4
2.1.2.	Acciones farmacológicas.....	5
2.2.	TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES	6
2.2.1.	Abordaje farmacoterapéutico	7
2.3.	CANNABIDIOL	10
2.3.1.	Perfil farmacológico	11
3.	OBJETIVOS.....	13
3.1.	OBJETIVO GENERAL.....	13
3.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
4.	METODOLOGÍA	14
4.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
4.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
5.	RESULTADOS	17
5.1.	SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	17
5.2.	ESTUDIOS PRECLÍNICOS.....	17
5.2.1.	Resultados de eficacia	18
5.2.2.	Resultados de seguridad.....	20
5.3.	ESTUDIOS CLÍNICOS	20
5.3.1.	Resultados de eficacia de ECAs completados	20
5.3.2.	Resultados de seguridad en ECAs completados.	22
5.3.3.	Medidas de resultado ECAs activos	23
6.	DISCUSIÓN.....	29
7.	CONCLUSIONES.....	33
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	34
9.	ANEXOS.....	39

1. RESUMEN

Los opioides, a menudo utilizados para el manejo del dolor, tienen capacidad para generar adicción, pudiendo dar lugar a un trastorno psicopatológico. El trastorno por uso de opioides se caracteriza por la necesidad de consumir elevadas dosis de opioides y por la aparición de síntomas de abstinencia con su interrupción. El tratamiento actual con agonistas y antagonistas opioides presenta ciertas limitaciones, es por ello por lo que el cannabidiol (CBD) ha surgido como una posible terapia alternativa, debido a su potencial farmacológico frente a otro tipo de adicciones.

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es el análisis de la eficacia y seguridad del CBD en el trastorno por uso de opioides. Para ello, se ha realizado una búsqueda y posterior lectura crítica de ensayos preclínicos, ensayos clínicos y revisiones, registradas en bases de datos (Medline, Scopus, Embase y ClinicalTrials.gov).

Tanto en ensayos preclínicos como en ensayos clínicos, el CBD ha demostrado reducir síntomas de abstinencia, como el deseo de consumir opioides, o la ansiedad inducida por la abstinencia. Además, presenta un perfil de seguridad favorable con ínfimos eventos adversos. Sin embargo, la evidencia clínica sobre su eficacia y seguridad es aún limitada y se requieren más ensayos clínicos bien diseñados y con un mayor tamaño muestral, para confirmar su potencial terapéutico.

En conclusión, aunque el CBD presenta un perfil farmacológico favorable para el tratamiento del trastorno por uso de opioides, es necesaria más investigación para establecer su efectividad y seguridad frente a las terapias existentes.

Palabras clave: cannabidiol, trastorno por uso de opioides, heroína, morfina, opioide, eficacia, seguridad.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. OPIOIDES

2.1.1. Situación epidemiológica

El consumo de opioides ha sido y es una preocupación a nivel mundial. En Estados Unidos ha cobrado mucha importancia, ya que algunos opioides como la heroína o la oxycodona han sido causantes de graves epidemias en el pasado, generando millones de muertes por sobredosis en este país ⁽¹⁾.

A nivel actual, su consumo está en constante crecimiento a nivel global, extendiéndose por todo el mundo en gran medida, con fines no terapéuticos ⁽²⁾. En 2021 en Estados Unidos, tuvo lugar una nueva crisis de opioides, la cual causó más de 80000 muertes por sobredosis, de las cuales 70000, se atribuyen a opioides sintéticos, principalmente fentanilo, generando un problema de salud pública ⁽²⁾.

Esta problemática se está extendiendo a otros continentes como Europa, África o Asia ^(2,3). En concreto, en estos dos últimos, se ha detectado un elevado consumo de tramadol sin fines terapéuticos y en Europa, en el año 2021 se estimaron alrededor de 140 muertes debidas al fentanilo utilizado fuera de su uso médico ⁽²⁾. Destacar también que, en la última década, se han identificado 74 nuevos opioides en el mercado europeo de drogas, la mayoría de los cuales pertenecen al grupo de opioides benzimidazoles, como el Nitazeno, altamente potentes por lo que una pequeña cantidad supone un mayor riesgo de intoxicación mortal ⁽³⁾.

En España, existe una tendencia in crescendo desde hace unos años de la prescripción de opioides para el alivio del dolor, independientemente de la edad del paciente, desde adolescentes hasta adultos ⁽⁴⁾. Cabe destacar la facilidad de obtención de estos fármacos sin receta, elevando así su consumo ⁽⁴⁾.

Por lo que, debido a esta situación, urge a nivel internacional la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas tanto para el alivio del dolor como para disminuir

la morbimortalidad que está generando el elevado consumo de estas sustancias. Asimismo, cabe decir que es muy importante implementar de forma paralela medidas de control para limitar la prescripción de estos fármacos y realizar un seguimiento adecuado, minimizando el riesgo de que se pueda desarrollar un trastorno adictivo.

2.1.2. Acciones farmacológicas

Los opioides son sustancias que se pueden encontrar de manera natural en las semillas de amapola de la planta *Papaver somniferum*, como alcaloides del opio (Morfina o Codeína) o bien tienen origen sintético o semisintético (Oxicodona, Hidrocodona, Heroína, etc.) produciendo efectos similares a la morfina ^(5,6).

En el ser humano existen cuatro tipos de receptores opioides sobre los que actúan estas sustancias, que se encuentran acoplados a proteínas G ⁽⁷⁾. Estos son los receptores mu-opioides (μ), delta-opioides (δ), kappa-opioides (κ) y nociceptina y se encuentran ampliamente distribuidos en el cerebro ⁽⁷⁾. Algunos de los mecanismos implicados en la neurotransmisión son la apertura de los canales de potasio y la inhibición de canales de calcio, lo que va a provocar una disminución de la excitabilidad neuronal y liberación de neurotransmisores y la inhibición de la adenilato ciclasa y activación de la cinasa MAP (ERK), produciendo respuestas celulares que parecen estar implicadas en la aparición de los procesos de dependencia (**Figura 1**) ⁽⁷⁾.

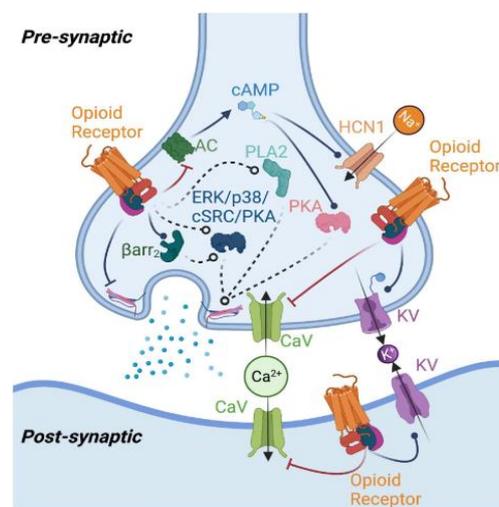


Figura 1. Mecanismos que regulan la neurotransmisión mediada por receptores opioides. Imagen extraída de (Reeves et al, 2022)⁽⁸⁾.

Además, dado que estos receptores se encuentran distribuidos en diferentes zonas del sistema nervioso central (SNC), eso va a generar diferentes efectos funcionales como analgesia, depresión respiratoria, reducción de la motilidad gastrointestinal (GI), sedación o disforia, entre otros ⁽⁷⁾.

2.2. TRASTORNO POR CONSUMO DE OPIOIDES

Los opioides son recetados habitualmente para el alivio del dolor agudo y crónico, sin embargo, tienen un elevado potencial adictivo generando en un porcentaje importante de la población expuesta a estos un trastorno asociado a su consumo. Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-V), el trastorno por uso de opioides está caracterizado por la aparición de signos y síntomas generados, bien por una autoadministración compulsiva de opioides durante un periodo de tiempo prolongado sin un fin terapéutico, o bien, por la administración de estas sustancias en dosis superiores a la dosis terapéutica óptima ⁽⁹⁾. Para su diagnóstico se deben de cumplir los criterios mostrados en la **Figura 2**:

- A. Patrón problemático de consumo de opiáceos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de 12 meses:
1. Se consumen opiáceos 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 opiáceos.
 3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir opiáceos, consumirlos o recuperarse de sus efectos.
 4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir opiáceos.
 5. Consumo recurrente de opiáceos que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
 6. Consumo continuado de opiáceos a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes, provocados o exacerbados por sus efectos.
 7. El consumo de opiáceos provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
 8. Consumo recurrente de opiáceos en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
 9. Se continúa con el consumo de opiáceos a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.
 10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos:
 - a. Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.
 - b. Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un opiáceo.
- Nota:** No se considera que se cumple este criterio en aquellos individuos que sólo toman opiáceos bajo supervisión médica adecuada.
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los hechos siguientes:
 - a. Presencia del síndrome de abstinencia característico de los opiáceos (véanse los Criterios A y B de la abstinencia de opiáceos, págs. 547-548).
 - b. Se consumen opiáceos (o alguna sustancia similar) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- Nota:** No se considera que se cumple este criterio en aquellos individuos que sólo toman opiáceos bajo supervisión médica adecuada.

Figura 2. Criterios descritos en el DSM-V para diagnosticar un trastorno por uso de opioides.

Debido a la activación que producen sobre sus receptores específicos en el SNC, pueden generar tolerancia, dependencia física y abstinencia ^(7,10). La tolerancia hace referencia a la necesidad de un aumento de dosis para que se produzca el efecto farmacológico deseado y aparece tras una administración prolongada, por una desensibilización de los receptores opioides, principalmente de los μ ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, la dependencia se compone de dependencia física, que corresponde con el síndrome de abstinencia, y la dependencia psicológica, que corresponde con el ansia o deseo por consumir ⁽⁷⁾. Finalmente, el síndrome de abstinencia generalmente se produce tras el cese o disminución del consumo de opioides. Sin embargo, la administración de un antagonista de los receptores opioides como la Naloxona o Naltrexona posterior a un periodo prolongado de consumo de opioides, o de un agonista parcial como la buprenorfina también lo puede producir ^(9,11). El mecanismo por el cual esto tiene lugar es debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis, que produce un aumento de liberación de noradrenalina (NA) y un aumento de los niveles del factor liberador de corticotropina, dando lugar a la aparición de síntomas como agresividad, irritabilidad del paciente, insomnio o diarrea ^(9,11).

La adicción se compone de dependencia física muy acentuada y de dependencia psicológica ⁽⁷⁾. Tiene lugar por la activación de la vía dopaminérgica mesolímbica, también llamada “vía de recompensa”, provocando una sensación placentera con el consumo de la droga, en este caso, de opioides. Esta vía se encuentra alterada en pacientes con dependencia por los opioides ^(11,12). Como consecuencia de esta adicción puede tener lugar una sobredosis, caracterizada por coma y depresión ⁽⁷⁾.

2.2.1. Abordaje farmacoterapéutico

El tratamiento farmacológico para una persona con un trastorno por uso de opioides va a depender del estadio de este, tal y como se indica en la **Tabla 1**.

Estadio	Tratamiento
Dependencia física	Agonista opioide (Metadona o buprenorfina) Antagonista opioide (Naltrexona en monoterapia o Naloxona en combinación con agonistas opioides)
Sobredosis	Antagonista opioide (Naloxona)

Tabla 1. Resumen tratamiento farmacológico según estadio ⁽¹³⁾.

2.2.1.1. Agonistas de los receptores de opioides

Dentro de los fármacos que tienen una acción agonista sobre los receptores opioides, empleados sobre todo en caso de dependencia física, encontramos la **metadona** y **buprenorfina**. La **metadona** es un agonista de acción prolongada con una mayor actividad sobre los receptores mu-opioides ⁽¹⁴⁾, mientras que la **buprenorfina** es un agonista parcial, que se une con más afinidad a los receptores mu y kappa opioides ^(15,16). En cuanto a los efectos adversos más significativos de ambos fármacos destaca el desarrollo de dependencia y adicción y otros que están inducidos por la toma concomitante de opioides durante el tratamiento, como estreñimiento, depresión respiratoria o aparición de abstinencia ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. En el caso de la **metadona** destaca un exceso de prolongación de QT, y si el empleo de esta no es adecuado o se abusa de ella, puede conducir a una sobredosis letal. Con **buprenorfina** se han informado de aparición de infecciones bucales o caídas de piezas dentales con formulaciones transmucosas ^(17,18). Sin embargo, estos fármacos son muy efectivos si se utilizan correctamente en caso de dependencia moderada-grave ⁽¹³⁾. Además, han demostrado reducir la mortalidad relacionada con opioides ⁽⁶⁾.

2.2.1.2. Antagonista de los receptores de opioides

El antagonista de los receptores opioides empleado por excelencia en caso de sobredosis es la **naloxona**, la cual va a bloquear por completo y rápidamente el efecto de los opioides evitando una intoxicación mortal ⁽²⁰⁾. Por otro lado se encuentra la **naltrexona**, que se emplea para mantener la abstinencia y reducir

el riesgo de recaída, normalmente en combinación con tratamiento psicológico ⁽²¹⁾. Ambos, presentan el riesgo de inducir un síndrome de abstinencia ^(16,20).

2.2.1.3. Tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia

El síndrome de abstinencia llega a producir insomnio, trastornos gastrointestinales, dolor musculoesquelético, ansiedad, entre otros síntomas. Para paliarlos se pueden emplear diferentes grupos farmacológicos entre los que se encuentran agentes hipnóticos (P.ej Zolpidem), antieméticos (Loperamida o Metoclopramida), antiinflamatorios (p.ej. AINEs o Paracetamol) o benzodiacepinas con un menor riesgo de generar adicción (p.ej. Clonazepam u Oxazepam) ⁽²²⁾.

2.2.1.4. Limitaciones del tratamiento

A pesar de las múltiples ventajas del tratamiento, este presenta alguna que otra limitación:

- Debido a que son tratamientos a largo plazo, actualmente existe una elevada tasa de recaída ⁽⁶⁾.
- El tratamiento presenta numerosos efectos adversos, algunos de ellos potencialmente mortales ⁽¹³⁾. Es por esta razón que el tratamiento con Naltrexona y Metadona requiere de supervisión médica ⁽¹³⁾.
- Presenta un acceso limitado que se puede atribuir a factores políticos y socioeconómicos como el alto coste del tratamiento, el estigma social o restricciones severas como la prohibición del tratamiento en países como Rusia⁽⁶⁾.

Debido a estas limitaciones, se están estudiando nuevas terapias farmacológicas alternativas, que faciliten el acceso a todas las personas que lo necesiten, que tengan menos probabilidad de sufrir efectos adversos y que, además, mejoren la adherencia y la probabilidad de recaídas en los pacientes.

2.3. CANNABIDIOL

Actualmente, está en estudio el cannabidiol (CBD) como tratamiento para el trastorno por uso de opioides. El CBD es un compuesto cannabinoide que, junto con el THC, constituyen los principales cannabinoides que se encuentran en la planta *Cannabis sativa* ^(7,24).

Tanto el CBD como el THC van a actuar sobre el sistema endocannabinoide, el cual está comprendido por los receptores cannabinoide de tipo 1 (rCB1) y de tipo 2 (rCB2), ambos acoplados a proteínas G y encargados de regular diferentes funciones fisiológicas, gracias a su distribución tanto en el SNC como en la periferia y otros tejidos ^(23,24).

Los rCB1 y sus correspondientes ligandos endógenos (anandamida y 2-araquidonilglicerol), se distribuyen ampliamente en el SNC y se expresan, entre diversas ubicaciones, en la vía mesocorticolímbica y en las regiones cerebrales implicadas en la toma de decisiones, abstinencia y recaída tal (**Figura 3**) ^(24,25).

Por otro lado, los rCB2 se expresan de manera predominante a nivel periférico, pero también a nivel central (**Figura 3**) ⁽²⁸⁾. En el SNC también están ampliamente distribuidos aunque se expresan en menor medida, también en áreas como el área tegmental ventral (VTA), el núcleo accumbens (NAc), la amígdala o el hipocampo ⁽²⁵⁾.

Por tanto, debido a esta amplia distribución (**Figura 3**) son capaces de influir en diferentes funciones implicadas en la memoria, estado cognitivo, estado de ánimo o apetito ⁽²³⁾.

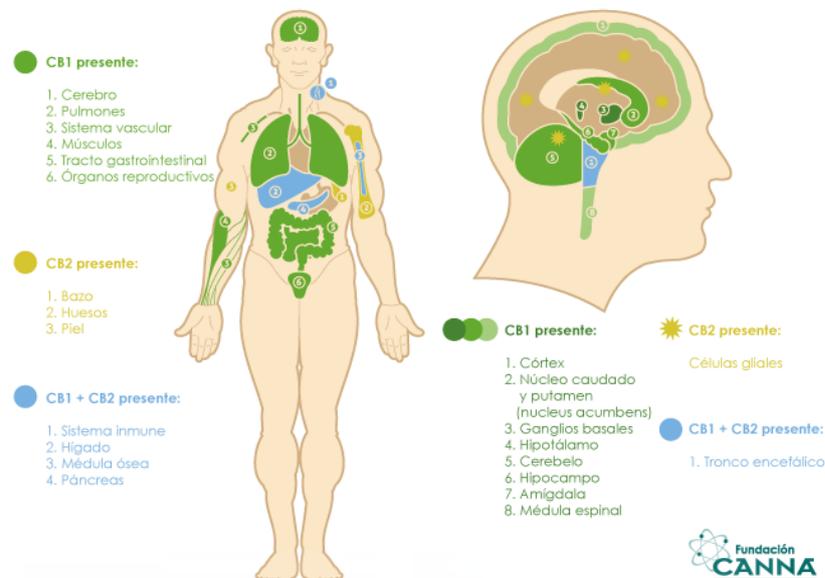


Figura 3. Distribución de los receptores CB1 y CB2 en el ser humano. Imagen extraída de (Fundación Canna) ⁽²⁵⁾.

Debido a que este sistema está involucrado significativamente en la neurobiología de la adicción, cada vez se está investigando más el potencial terapéutico de diversos compuestos cannabinoides, como el CBD, para regular aspectos claves como el refuerzo, la motivación o la recaída.

2.3.1. Perfil farmacológico

A lo largo de los últimos años, se ha estado estudiando en profundidad esta molécula y hay evidencia de que tiene diferentes efectos que pueden ser de utilidad para diferentes trastornos psiquiátricos, considerando que sería capaz de actuar sobre más de 65 dianas ⁽²⁶⁾, hecho que le aporta un amplio abanico de acciones farmacológicas. Entre estas se encuentran efectos analgésicos, anticonvulsivantes, ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos y neuroprotectores, pudiendo ser útil para tratar la sintomatología asociada a las drogodependencias ⁽²⁶⁾. Recientemente, y en relación con esto último, se han realizado diferentes ensayos en animales y humanos y se ha observado que el

CBD puede contribuir reduciendo aspectos como el consumo, la motivación o la recaída en los trastornos por uso de diferentes sustancias con potencial adictivo como alcohol, opioides y psicoestimulantes, y también ayudando a disminuir los signos de abstinencia a la morfina y cocaína ⁽²⁷⁾. Estos resultados se pueden relacionar, al menos en parte, con la capacidad de modular funcionamiento los sistemas que estarían implicados en la adicción a estas drogas como el sistema dopaminérgico, opioide, endocannabinoide, serotoninérgico y glutamatérgico, entre otros ^(27,28). Por todo ello, el presente trabajo pretende llevar a cabo una revisión bibliográfica narrativa que recopile las evidencias disponibles sobre la potencial utilidad terapéutica del CBD en el tratamiento del trastorno por uso de opioides.



3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

El principal objetivo de esta revisión bibliográfica es extraer y analizar datos relevantes acerca de la utilidad terapéutica del CBD en pacientes con un trastorno por uso de opioides.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Con esta revisión se pretende:

- Evaluar la eficacia terapéutica del CBD en el trastorno por uso de opioides.
- Evaluar la seguridad del CBD en el trastorno por uso de opioides.
- Evaluar el lugar que podría ocupar el CBD, frente al resto de opciones terapéuticas disponibles actualmente, para el tratamiento del trastorno por uso de opioides.



4. METODOLOGÍA

La presente revisión bibliográfica, se fundamenta en la búsqueda y posterior lectura crítica de artículos y ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del CBD como terapia para el trastorno por uso de opioides. La búsqueda de artículos se ha realizado empleando el buscador PubMed de la base de datos Medline y las bases de datos Scopus, Embase y ClinicalTrials.gov.

Con el objetivo de incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de la búsqueda se emplearon palabras clave, a partir de las cuales se obtuvieron los descriptores consultando la base de datos Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS). Estos descriptores fueron empleados para la posterior búsqueda del Medical Subject Heading (MeSH) en Medline junto a algunos términos alternativos. En la siguiente tabla (**Tabla 2**) se indican las palabras clave junto a su descriptor correspondiente empleado para las correspondientes búsquedas.

Palabra clave	DeCS	MeSH	Términos alternativos
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol	
Trastornos por consumo de opioides	Trastornos relacionados con opioides	Opioid-Related Disorders	Opioid Use Disorder
Heroína	Heroína	Heroin	
Morfina	Morfina	Morphine	
Opioide	Analgésicos Opioides	Analgesics, Opioid	Opioid

Tabla 2. Términos de búsqueda.

Una vez identificados los descriptores, empleando el buscador Medline, se introdujeron los términos MeSH identificados previamente (excepto “Opioid-Related Disorders” y “Analgesics, Opioid”) junto a los conectores booleanos “AND” y “OR”, y los términos alternativos a los descriptores MeSH “Opioid Use Disorder” y “Opioid” para obtener la ecuación de búsqueda más óptima. La

adición a la ecuación de búsqueda de estos términos alternativos fue muy útil para ampliar la búsqueda y facilitar la posterior aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Además, para acotar la búsqueda y obtener resultados más actuales, se utilizó el filtro *"in the last 5 years"*, obteniéndose la siguiente ecuación:

((("Cannabidiol"[Title/Abstract] OR "Cannabidiol"[MeSH Terms]) AND ("Opioid Use Disorder"[Title/Abstract] OR ("Heroin"[Title/Abstract] OR "Heroin"[MeSH Terms]) OR ("Morphine"[Title/Abstract] OR "Morphine"[MeSH Terms]) OR "Opioid"[Title/Abstract])) AND (y_5[Filter])

Posteriormente, se realizó una búsqueda similar en la base de datos Scopus, restringiendo la búsqueda en título, resumen y palabras clave y además se aplicaron los filtros correspondientes para obtener artículos de los últimos 5 años y aquellos con acceso abierto.

TITLE-ABS-KEY ("Cannabidiol") AND ((TITLE-ABS-KEY ("Opioid Use Disorder") OR TITLE-ABS-KEY ("Heroin") OR TITLE-ABS-KEY ("Morphine") OR TITLE-ABS-KEY ("Opioid"))) AND PUBYEAR > 2018 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (OA , "all"))

Seguidamente, se realizó una búsqueda en la base de datos Embase, en la cual se aplicaron las palabras clave teniendo en cuenta su propio tesoro, distinto al de Medline. Se restringió la búsqueda empleando la intervención ("Cannabidiol") y los términos "Diamorphine" y "Morphine" como major topic y el resto por título, resumen y palabras clave.

#1. ('cannabidiol':ti,ab,kw OR 'cannabidiol'/exp) AND ('opioid use disorder':ti,ab,kw OR 'heroin':ti,ab,kw OR 'diamorphine'/exp OR 'morphine':ti,ab,kw OR 'morphine'/exp OR 'opioid':ti,ab,kw)

#2. #1 AND (2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py)

Por último, se realizó la búsqueda de ensayos clínicos tanto activos como completados empleando los términos “Opioid Use Disorder” y “Cannabidiol” en la web de Clinical Trials.gov.

4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión que fueron empleados para la adecuada selección de artículos y ensayos clínicos fueron los siguientes:

- Fecha de publicación de artículos científicos máxima de cinco años anteriores.
- Artículos originales, meta-análisis, revisiones sistemáticas, y ensayos clínicos aleatorizados en activo y completados.

4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión que fueron empleados para descartar aquellos artículos y ensayos clínicos que no se adecuan a los objetivos planteados son:

- Artículos sin acceso gratuito.
- Artículos cuyo texto estuviera redactado en un idioma distinto al inglés o castellano.
- Artículos y ensayos clínicos relacionados con la patología (trastorno por uso de opioides) y con la intervención (cannabidiol) en estudio.

5. RESULTADOS

5.1. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

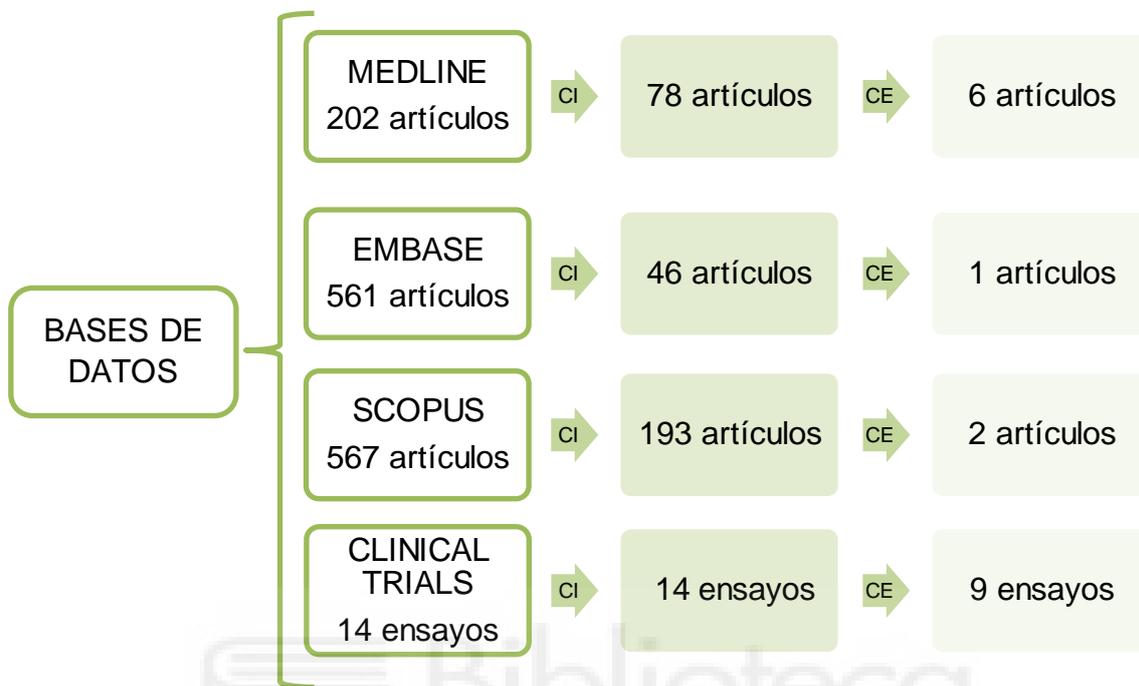


Figura 4. Diagrama para la selección de artículos. CI (Criterios de inclusión); CE (Criterios de exclusión).

Finalmente, aplicando los ya mencionados criterios de inclusión (CI) y exclusión (CE) y despreciando artículos duplicados tal y como se muestra en la **Figura 4**, se obtienen 18 referencias las cuales se analizarán y revisarán: 9 (50%) en Clinical Trials, 6 (33%) en Medline, 2 (11%) en Scopus y 1 (6%) en Embase.

En la presente revisión se recogen 2 estudios preclínicos (en animales) y 12 estudios clínicos (en humanos). Cada uno de los ensayos recoge diferentes pruebas y criterios de respuesta brevemente explicados en el apartado de *Anexos*.

5.2. ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Para el desarrollo de esta parte del estudio, se han seleccionado estudios preclínicos realizados sobre roedores, que evalúan diferentes aspectos relacionados con la **eficacia** y la **seguridad** del CBD.

5.2.1. Resultados de eficacia

La siguiente tabla (**Tabla 3**) recoge los principales aspectos de los ensayos preclínicos centrados en evaluar la **eficacia** y **seguridad** del CBD en el trastorno por uso de opioides.

Población y diseño	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
Cohorte de ratas hembra con efectos de recompensa provocada por MOR (Exposición aguda a WPE)	Vapor WPE (inhalaado) Placebo	Prueba CPP	↓ CPP inducida por morfina	Rivera García et al., ⁽²⁹⁾
Cohorte de ratas hembra con DS y DNS (Exposición aguda a WPE)	Fentanilo (1, 2 y 3 µg/kg) i.v. durante 30 minutos Vapor WPE Placebo	Sesión dosis-respuesta durante 90 minutos con exposición a WPE	↓ autoadministración de fentanilo	Rivera García et al., ⁽²⁹⁾
90 ratones macho con síndrome de abstinencia inducido por HER (Modelo de abstinencia)	CBD (10 mg·kg ⁻¹ , 20 mg·kg ⁻¹) i.p. Placebo (HER-VEH y VEH-VEH)	Evaluación con prueba de caja clara-oscuro durante 5 minutos	↓ rasgos de ansiedad (10 mg·kg ⁻¹) Efecto ansiolítico (20 mg·kg ⁻¹)	Navarrete et al., ⁽³⁰⁾
		Evaluación con prueba de campo abierto durante 15 minutos	Regulación total (10 y 20 mg·kg ⁻¹) y parcial (5 mg·kg ⁻¹) de la actividad motora y signos somáticos inducidos por la abstinencia a HER	

			Normalización de las alteraciones en TH y gen Pomc ↓ Expresión génica del rCB1 y gen Pomc a todas las dosis y normalización a 20 mg·kg ⁻¹ Regulación positiva del rCB2	
Ratones macho con síndrome de abstinencia inducido por MOR (modelo de abstinencia)	CBD (15, 30 y 60 mg/kg) i.p. 30 minutos previos a la prueba Placebo	Evaluación a través del paradigma CPA	↓ aversión a la morfina (15 mg/kg) ↓ síntomas afectivos negativos (30 y 60mg/kg)	Souza, Guimarães, Gomes., ⁽³¹⁾

Tabla 3 Resumen ensayos preclínicos centrados en la eficacia del CBD. ↑: aumento; ↓ disminución; CPA (condition place aversion) aversión condicionada al lugar; CPP: (condition place preference) prueba de preferencia de lugar condicionado; DNS: dolor no simulado; DNC dolor neuropático crónico; DS: dolor simulado; HER: heroína; I.P. interaperitoneal; I.V.: intravenoso; MOR: morfina; NAcc: Núcleo Accumbens; POMC: propiomelanocortina; rCB1: receptor cannabinoide 1; rCB2: receptor cannabinoide; TH: tirosina hidroxilasa; VEH vehículo; VTA: área ventral tegmental; WPE: Whole Plant Cannabis Extract.

Tanto el ensayo de Rivera García et al.⁽²⁹⁾ como el de Navarrete et al.⁽³⁰⁾, mostrados en la **Tabla 3**, fueron diseñados con relación al síndrome de **abstinencia** en roedores, demostrando la eficacia del CBD en el tratamiento de este aspecto. El **WPE** inhalado (64,2 % de **CBD** junto a un 7,1% de **THC**) influyó en la disminución de los síntomas de recompensa inducidos por morfina en roedores, además de reducir la autoadministración de **Fentanilo** sobre todo en roedores con dolor simulado. Por otro lado, el **CBD** ha influido de manera positiva sobre rasgos de ansiedad, actividad locomotora y signos somáticos relacionados con la abstinencia, además de alteraciones en la expresión de determinados genes relacionados. Otro ensayo también ha mostrado a través de la prueba de

aversión condicionada (CPA) la capacidad del **CBD** de disminuir la aversión sobre la morfina y los síntomas de afecto negativo generados por la abstinencia.

5.2.2. Resultados de seguridad.

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
Ratas hembra con DS y DNS	Vapor WPE Control	Control del movimiento horizontal durante 5 min. en aparato de 3 compartimentos	El WPE no afecta a la conducta motora	Rivera-García et al., ⁽²⁹⁾
Ratas hembra con DS y DNS	Vapor WPE Control	Prueba NOR	El WPE no produjo deterioro cognitivo	Rivera-García et al., ⁽²⁹⁾

Tabla 4. Resumen ensayos preclínicos centrados en la seguridad del CBD inhalado. DS: dolor simulado; DNS: dolor no simulado; NOR: reconocimiento de objetos novedosos; WPE: Whole Plant Cannabis Extract;

El estudio representado en la **Tabla 4**, evaluó el perfil de seguridad del **WPE** inhalado, llegando a la conclusión de que no afectó ni a la locomoción ni a la cognición.

5.3. ESTUDIOS CLÍNICOS

Se han seleccionado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) activos y completados de fase II, que pretenden evaluar la eficacia del CBD en el trastorno por uso de opioides. En estos ensayos se va a evaluar el **CBD** frente a **placebo**.

5.3.1. Resultados de eficacia de ECAs completados

La siguiente tabla (**Tabla 5**) que se muestra corresponde con estudios **completados** que pretenden evaluar la eficacia del CBD en pacientes con diagnóstico de trastorno por uso de opioides.

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
3 sujetos tratados con MET	CBD 800 mg (8ml) s.o. c/12 h durante 48 h + placebo Placebo	Medida del AUC y escala SOWS	↓ síntomas abstinencia	NCT04238754 ⁽³²⁾
15 sujetos en tratamiento con AO	CBD 600mg (6ml) s.o. 1 c/semana durante 2 semanas Placebo	Escala OCS	↓ deseo de consumo	NCT04982029 Suzuki J. et al., ⁽³³⁾
		Cuestionario MCQ	< ansia inducida por señales	
		Imágenes neutras y relacionadas con opioides	< sesgo de atención a señales de opioides	
42 sujetos con un síndrome de abstinencia inducido por HER	CBD 400 mg ó 800 mg (4ml ó 8ml) s.o. 1 c/24h durante 3 días Placebo	VAS-C	↓ ansia o deseo	Hurd YL et al., ⁽³⁴⁾
		EVA-A	↓ ansiedad	
		Evaluación signos vitales	↓ FC y cortisol salival	

Tabla 5. Resumen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) completados centrados en la eficacia del CBD. ↓: disminución; <: menor; AO: agonista opioide; AUC: área bajo la curva; EVA-A: escala visual analógica de ansiedad; FC: frecuencia cardiaca; MCQ: cuestionario de elección monetaria; MET: Metadona; OCS: opioid craving scale; S.O.: solución oral; SOWS: escala subjetiva de abstinencia a opiáceos; VAS-C: escala visual analógica de ansia.

El ensayo NCT04238754⁽³²⁾ y el recogido en el artículo de Suzuki J. et al.,⁽³³⁾ que se muestran en la **Tabla 5**, corresponden con ensayos cruzados. El primero de ellos de fase I sin enmascaramiento y el segundo de fase II con triple enmascaramiento, en el cual los pacientes se dividieron en 3 grupos, uno de

ellos sin aleatorización. Ambos ensayos, además, evaluaron la eficacia del CBD para diferentes fases de la adicción, **abstinencia** y **recaída**, respectivamente y la **seguridad**, cuyos resultados se muestran en la **Tabla 6**. Con respecto a la recaída, se observó como el CBD administrado durante 2 semanas disminuyó de manera significativa el sesgo de atención a señales relacionadas con opioides.

Por otro lado, el artículo de Hurd et al. ⁽³⁴⁾ recoge un ECA exploratorio de doble ciego, que evaluó la **eficacia** del CBD poco tiempo después de la administración (1h, 2h y 24h), a corto plazo (3 días después de la administración) y a largo plazo (7 días tras 3 administraciones diarias consecutivas) obteniéndose como resultado una disminución de síntomas de **abstinencia** (ansia, deseo de consumo de heroína, frecuencia cardíaca y cortisol salival). Además, también evaluó la **seguridad**, cuyos resultados se encuentran resumidos en la **Tabla 6**.

5.3.2. Resultados de seguridad en ECAs completados.

Los siguientes resultados corresponden con ECAs **completados** que han evaluado la seguridad bien de manera primaria por ser un ECA de fase I o bien de manera secundaria por ser un ECA de fase II.

Población	Intervención	Metodología	Resultados	Referencia
15 sujetos en tratamiento con AO	CBD 600mg Placebo	Monitorización de EA graves, no graves y mortalidad	Ausencia de EA durante 3 semanas de tratamiento y 3 meses posteriores	NCT04982029 Suzuki J. et al., ⁽³³⁾
3 sujetos tratados con MET	CBD 800 mg (8ml) s.o. c/12 h durante 48 h + placebo Placebo	Evaluación EA (SAFTEE) durante 17 días	2/3 pacientes → dolor abdominal 1/3 pacientes → náuseas, somnolencia y dolor de cabeza	NCT04238754 ⁽³²⁾

		Análisis bioquímico hasta el alta hospitalaria	Sin cambios en los niveles de AST y ALT.	
42 sujetos con un síndrome de abstinencia inducido por HER	CBD 400 mg ó 800 mg (4ml ó 8ml) s.o. 1 c/24h durante 3 días Placebo	Evaluación de EA a través de cuestionario estandarizado	No tuvieron lugar EA graves	Hurd YL et al. ⁽³⁴⁾

Tabla 6. Resumen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) centrados en la seguridad del CBD oral; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; BUP: buprenorfina; EA: eventos adversos; MET: Metadona; S.O.: solución oral.

El ECA de Suzuki J. et al; ⁽³³⁾, corresponde con un ensayo cruzado de fase II con triple enmascaramiento que ha evaluado de manera secundaria la aparición de efectos adversos, representando que estos fueron nulos. Por otro lado tanto en el ECA NCT04238754 ⁽³²⁾, como en el artículo Hurd et al.; el CBD se relacionó con la aparición de eventos adversos graves. El NCT04238754 ⁽³²⁾ corresponde con un ensayo cruzado de fase I sin enmascaramiento, que pretendía evaluar la aparición de eventos adversos en pacientes con síndrome de abstinencia y tratados con **metadona**. Durante el tratamiento con CBD se les fue suspendiendo poco a poco la **metadona**. La seguridad se evaluó durante un promedio de 17 días y aparecieron 5 eventos adversos leves relacionados con CBD, y sin cambios en niveles de AST y ALT. En cuanto al artículo de Hurd et al; ⁽³⁶⁾ mencionado anteriormente, evaluó aspectos de seguridad de manera secundaria, obteniendo como resultado una ausencia de eventos adversos graves, y únicamente tuvo lugar la aparición de un caso de diarrea leve y otro caso de fatiga en el grupo tratado con CBD.

5.3.3. Medidas de resultado en ECAs activos

Actualmente existen numerosos ECAs **activos** y no completados. La siguiente tabla que se muestra (**Tabla 7**) corresponde con diversos estudios con diferentes diseños cada uno.

Población	Intervención	Medidas Eficacia	Medidas Seguridad	Ensayo
<p>24 sujetos con TUO tratado de base con MET</p>	<p>CBD + THC (1:1) 5mg oral hasta 40 mg c/24h durante 24 semanas</p> <p>Placebo</p>	<p>Adherencia al tratamiento (registros del tratamiento)</p> <p>Aceptabilidad del tratamiento (MSQ)</p> <p>Uso ilícito de opioides durante tratamiento (test orina y TLFB)</p> <p>Ansiedad y depresión (escala PROMIS)</p> <p>Cambios en CV Cambios en problemas relacionados con el uso de sustancias a través del formulario ASI</p> <p>Ansia de opioides (EVA)</p>	<p>Incidencia EA Monitorización signos vitales</p>	<p>NCT05 985850 (35)</p>
<p>60 sujetos con TUO en tratamiento con dosis estables de AO</p>	<p>CBD oral 300mg 2 veces/día durante 4 semanas</p> <p>Placebo</p>	<p>Ansia de consumo de opioides (DDQ y escala PACS adaptada a opioides)</p> <p>Ansiedad (escala STAI)</p> <p>% pacientes que recaen a través de test de orina</p> <p>Medida de niveles de Anandamida y 2-AG</p>	<p>Parámetros CV, signos vitales, enzimas hepáticas, oximetría de pulso y EA</p> <p>Medida niveles plasmáticos de BUP</p> <p>Medida de niveles plasmáticos de CBD y sus metabolitos (7- hidroxi-CBD y 7- carboxi-CBD)</p>	<p>NCT03 787628 (36)</p>

<p>200 sujetos con TUO en tratamiento con AO</p>	<p>CBD 200mg oral (2 c/día, 4 primeras semanas o 4 segundas semanas) + MET o BUP</p> <p>CBD 400mg oral (2 c/día, 4 primeras semanas o 4 segundas) + MET o BUP</p> <p>Placebo</p>	<p>Ansia de opioides (VAS-C) Ansiedad (VAS-A) Cambios en el ansia de HER (HCQ-14) Cambios en TAG (GAD-7) Duración 1ª abstinencia Afectos positivos y negativos (PANAS-SF) Medida cortisol salival Cambio en el uso de sustancias ≠ opioides</p>	<p>Medida EA (SAFTEE) Cambios en signos vitales (FC, respiraciones/min uto, saturación de O2, Tª corporal, PAS y PAD,</p>	<p>NCT06 206291 (37)</p>
<p>160 sujetos en mantenimie nto con MET</p>	<p>CBD 800mg (8 ml) s.o durante 3 sesiones</p>	<p>RMP para evaluar efectos del CBD sobre los niveles glutamatérgicos en regiones cerebrales mesocorticolímbicas</p> <p>IRMf BOLD durante la prueba de reactividad de señales y durante el estado de reposo midiendo cambios de señales</p> <p>Cambio en el ansia de drogas (VAS)</p> <p>Cambio en el ansiedad inducida por señales (EVA)</p> <p>Cambios en la PAS y PAD</p> <p>Cambios en la FC</p>	<p>Evaluación de aparición de eventos adversos (SAFTEE)</p>	<p>NCT04 567784 (38)</p>

<p>22 sujetos con TUO en tratamiento con MET y BUP con DCNO</p>	<p>CBD 400mg oral durante 3 semanas</p> <p>CBD 800mg oral durante 3 semanas</p> <p>CBD 1200mg oral durante 3 semanas</p>	<p>Evaluación del sesgo de atención y ansia de opioides inducida por señales a través de sonda visual</p> <p>Ansia de Heroína (escala HCQ-14)</p> <p>Afecto positivo y negativo (PANAS)</p>	<p>Evaluación de aparición de eventos adversos (SAFTEE)</p> <p>Rendimiento cognitivo (CPT y HVLТ)</p>	<p>NCT04587791⁽³⁹⁾</p>
<p>150 sujetos hombres y mujeres</p>	<p>CBD 210mg/día durante 12 semanas</p>	<p>↓ consumo de opioides (TLFB)</p> <p>↓ ansiedad (DASS)</p> <p>↓ trastornos del sueño (escala PROMIS)</p> <p>Cambio en el ansia de opioides (EVA)</p> <p>Cambios en CV (PROMIS)</p>	<p>Cambio en marcadores inflamatorios</p> <p>Cambios en anandamida</p> <p>Cambios en función cognitiva</p>	<p>NCT05299944⁽⁴⁰⁾</p>
<p>32 sujetos hombres y mujeres con TUO</p>	<p>APH-1501 400 mg 2 veces/día durante 28 días</p> <p>APH-1501 600mg 2 veces/día durante 28 días</p> <p>APH-1501 800 mg 2 veces/día durante 28 días</p> <p>Placebo</p>	<p>Cambios en síntomas de abstinencia (COWS)</p> <p>Ansia inducida por señales (EVA)</p> <p>Estrés fisiológico (cortisol salival)</p> <p>Ansiedad (BAI)</p>	<p>Medida: EA (SAFTEE), tolerabilidad a través de parámetros farmacocinéticos (Cmax, Tmax y semivida) Signos vitales (FC, respiraciones/minuto, saturación de O₂, T^a, ECG, PAS y PAD)</p>	<p>NCT03813095⁽⁴¹⁾</p>

Tabla 7. Resumen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no completados centrados en la eficacia del CBD. AO: agonista opioide; ASI: índice de severidad de adicción; BAI: inventario de ansiedad de Beck; BOLD: blood oxygen level dependent; BUP: Buprenorfina; COWS: Escala clínica de abstinencia de opiáceos; CPT: prueba de rendimiento continuo; CV: Calidad de vida; DCNO: dolor crónico no oncológico; DASS: depression anxiety stress scales; DDQ: Desire of Drug Questionnaire; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; HCQ-14 (Heroin Craving Questionnaire-14): cuestionario de ansia por heroína; HVL: prueba de aprendizaje verbal de Hopkins; IRMf: imagen por resonancia magnética nuclear funcional; MET: Metadona; MSQ: cuestionario de seguridad médica; PACS: Physical Appearance Comparison; PAD: presión arterial diastólica; PANAS (Positive and Negative Affect Schedule): escala de afecto positivo y negativo; PAS: presión arterial sistólica; RMP: resonancia magnética de protones; SAFTEE (Systematic assessment for treatment emergent effects): evaluación sistemática de efectos adversos emergentes del tratamiento; SO: solución oral; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; TLFB: timeline followback method; TUO: trastorno por uso de opioides; VAS-A (Visual Analogic Scale-Anxiety): escala visual analógica de ansiedad; VAS-C (Visual Analogic Scale-Craving): escala visual analógica de ansia.

En esta tabla (**Tabla 7**), se pueden apreciar ECAs con diferentes características en cuanto a su diseño y metodología, pero compartiendo todos el mismo objetivo, evaluar la eficacia del CBD en el síndrome de abstinencia.

Los primeros ensayos que aparecen en la tabla (NCT05985850 ⁽³⁵⁾ y NCT03787628 ⁽³⁶⁾) tienen un objetivo común, evaluar la **eficacia** del CBD en la fase de **recaída** provocada por el consumo crónico de opioides, así como evaluar **seguridad**, presentando un diseño diferente. El ensayo NCT05985850 ⁽³⁵⁾ presenta una fase de aleatorización (fase I) y una sin enmascaramiento (fase II), a diferencia del que le sigue, NCT03787628 ⁽³⁶⁾, que consiste en un ensayo paralelo de fase II con enmascaramiento cuádruple. Ambos van a evaluar también aspectos relevantes en la abstinencia como el ansia por consumir opioides o la ansiedad asociada al síndrome de abstinencia.

Tanto el NCT04567784 ⁽³⁸⁾ como el NCT03813095 ⁽⁴¹⁾ son ECAs paralelos con un enmascaramiento triple, que de manera común van a evaluar la abstinencia evaluando el ansia por consumir opioides a través de señales relacionadas con

los mismos, presentando diferencias en el resto de medidas de evaluación de resultados.

Otro de los ECAs mostrado (NCT05299944⁽⁴⁰⁾) tiene un diseño paralelo y presenta un enmascaramiento cuádruple, y pretende evaluar el ansia por consumir opioides inducida por señales relacionadas, entre otros síntomas característicos de la abstinencia. El NCT04587791⁽³⁹⁾, a pesar de ser un ensayo en fase I con diseño cruzado y enmascaramiento doble, también va a evaluar aspectos claves de la abstinencia como el ansia inducida por heroína.



6. DISCUSIÓN

En esta revisión se ha realizado un análisis de los artículos y ensayos clínicos aleatorizados accesibles a través de diferentes bases de datos, acerca de la eficacia y seguridad del CBD en el manejo terapéutico del trastorno por uso de opioides.

Los ensayos **preclínicos** mostrados en esta revisión se centraron sobre todo en la evaluación de la eficacia del CBD en el tratamiento del trastorno por uso de opioides, aunque también valoran puntualmente algunos aspectos relativos a la seguridad. En cuanto a la eficacia, destaca cómo el extracto de CBD junto a THC vaporizado tuvo efectos significativos sobre síntomas de abstinencia y como fue capaz de disminuir comportamientos de búsqueda de fentanilo en roedores con dolor simulado ⁽²⁹⁾. Esto último supone un detalle importante, ya que podría ayudar a mitigar los efectos adictivos de los opioides cuando estos se prescriben muy comúnmente para el tratamiento del dolor. Por otro lado, el ensayo de Navarrete et al. ⁽³⁰⁾, en el que se sometió a un grupo de roedores a diferentes pruebas como la prueba de campo abierto y la prueba caja clara-oscuro, se observó cómo mejoraron aspectos tales como la ansiedad y actividad motora. Además, *a posteriori*, se extrajo el ARN de núcleos cerebrales microdisecionados de los roedores, evaluando alteraciones en la expresión génica de diferentes dianas de interés asociadas a la abstinencia inducida por heroína ⁽³⁰⁾. Destaca como estos efectos se producen de manera proporcional a la dosis administrada, es decir, a mayor dosis de CBD mayor efecto sobre los rasgos conductuales asociados al síndrome de abstinencia. Por último, en el ensayo de Souza, Guimarães y Gomes ⁽³¹⁾ también se vio mejorada el ansia y la sintomatología emocional negativa inducida por la abstinencia a morfina como ansiedad o la capacidad para controlar el estrés ⁽³¹⁾.

Por tanto, los resultados de estos ensayos preclínicos apoyan los obtenidos en otros ensayos realizados anteriormente, recogidos en algunas de las revisiones seleccionadas. En estos también se observa que el CBD disminuyó comportamientos de búsqueda y el ansia por consumir opioides ⁽⁴²⁾. En términos

de seguridad evaluada en roedores, el CBD no afectó de manera negativa la actividad motora ni tampoco el estado cognitivo ⁽²⁹⁾. Quizás, en el caso del WPE inhalado, sería interesante evaluar más a fondo posibles efectos a nivel pulmonar a largo plazo. Pese a esto, tras analizar los resultados en eficacia y seguridad en ensayos preclínicos, se puede afirmar que el CBD ha tenido un impacto positivo en el tratamiento de esta psicopatología.

Los **ensayos clínicos aleatorizados** descritos han demostrado que el CBD puede tener un efecto beneficioso en diferentes aspectos relacionados con el trastorno por uso de opioides. Se ha observado, en comparación con placebo, cómo el CBD disminuyó los síntomas de abstinencia y, además, demostró reducir el deseo de consumo, y el sesgo de atención de señales relacionadas con opioides en diferentes estudios ^(32,33). También redujo en roedores la frecuencia cardíaca y la secreción de cortisol salival, síntomas asociados al trastorno por uso de opioides ⁽³⁴⁾. Estos hallazgos sugieren que puede tener un efecto terapéutico significativo en la reducción de síntomas asociados al trastorno por uso de opioides y en la prevención de posibles recaídas. Además, en diversos ensayos realizados en la última década y recogidos en diversas revisiones, se ve reflejada una disminución de la gravedad del síndrome de abstinencia con el uso del CBD ^(43,44), y del ansia y ansiedad inducidas por señales relacionadas con opioides en pacientes abstinentes ^(42,45,46). En cuanto a la seguridad tanto en estudios actuales como en estudios previos a los descritos, no se hallaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Sin embargo, en uno de ellos ⁽⁴³⁾ sí que se observaron alteraciones en la frecuencia cardíaca con dosis altas. Algo que quizás se deba tener en cuenta para el diseño de estudios posteriores. Además, destacar en cuanto a los aspectos en seguridad, que no ha influido en aquellos estudios (Suzuki J. et al., ⁽³³⁾; NCT04238754 ⁽³²⁾) en los que las personas estaban en tratamiento con un agonista opioide, lo que sugiere también la posibilidad terapéutica de incluirlo en combinación.

Por tanto, estos resultados elevan el potencial terapéutico del CBD para el tratamiento de este trastorno. Además, se respalda por la gran cantidad de estudios que avalan el potencial terapéutico del CBD frente a otros trastornos adictivos relacionados con alcohol, cocaína o metanfetaminas ⁽⁴²⁾.

Entre las posibles **limitaciones** a la hora de realizar la revisión, cabe destacar como ya se ha representado la elevada existencia de ensayos clínicos aleatorizados activos en los que comparan CBD con placebo para el trastorno por uso de opioides que, al no estar completados, no presentan resultados, y qué quizás si los tuvieran, podrían complementar mucho más esta revisión y facilitar la comprensión sobre el lugar que podría ocupar a nivel terapéutico el CBD frente al tratamiento habitual del trastorno por uso de opioides. Sin embargo, es de destacar la gran cantidad de ensayos clínicos que hay actualmente en curso y que en un futuro ayudarán a determinar el potencial terapéutico que el CBD podría tener en el tratamiento del trastorno por uso de opioides.

Por otro lado, la gran mayoría de ensayos clínicos completados incluidos en esta revisión abarcan poca población de estudio y un periodo de seguimiento relativamente corto, lo que dificulta la correcta determinación de la eficacia y seguridad. Además de esto, en los ECAs completados analizados tampoco se tienen en cuenta diferentes dosificaciones de CBD, lo que quizás también pueda ser relevante a la hora de determinar qué dosificaciones y pautas pueden ser las más recomendables desde el punto de vista tanto de la eficacia como de la seguridad.

El amplio perfil farmacológico y elevada seguridad del CBD lo sitúan como posible opción en monoterapia o de manera complementaria al tratamiento habitual de este trastorno adictivo. Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente, por lo que solo cuando se hayan realizado un mayor número de ensayos clínicos bien diseñados y con un tamaño de muestra adecuado, se

podría llegar a contemplar como una opción terapéutica para aquellos pacientes que cumplan las características clínicas apropiadas para su uso.



7. CONCLUSIONES

- El control de esta patología sigue siendo una incógnita debido a los múltiples factores implicados en su aparición (farmacológicos, sociales o económicos).
- El empleo del CBD como terapia alternativa ha mostrado evidencias preclínicas y clínicas prometedoras, reduciendo de manera significativa el ansia por consumir opioides y los síntomas de abstinencia, frente a placebo.
- Aunque aún no se han realizado ensayos clínicos comparando la seguridad del CBD frente a las terapias convencionales, sí que el CBD frente a placebo ha demostrado presentar un número de eventos adversos prácticamente nulo.
- La evidencia disponible sobre la eficacia del CBD en el tratamiento del trastorno por uso de opioides es limitada. Es necesario llevar a cabo un mayor número de ensayos clínicos, para considerarlo como una opción terapéutica viable.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor [Internet]. [citado 8 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.mpainjournal.com/analisis-historico-de-la-epidemia-de-opioides-en-estados-unidos-parte-i80>
2. United Nations : Office on Drugs and Crime [Internet]. [citado 21 de febrero de 2024]. World Drug Report 2023. Disponible en: [//www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2023.html)
3. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. The drug situation in Europe up to 2023 [Internet]. LU: Publications Office; 2023 [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/546221>
4. Ballesta R, Millán A, Tena M, Fornovi L, Suárez A, Baranguan C, et al. Responsables en las comunidades/ciudades autónomas.
5. Carlin MG, Dean JR, Ames JM. Opium Alkaloids in Harvested and Thermally Processed Poppy Seeds. *Front Chem.* 27 de agosto de 2020;8:737.
6. Le K, Au J, Hua J, Le KDR. The Therapeutic Potential of Cannabidiol in Revolutionising Opioid Use Disorder Management. *Cureus.* 15(12):e50634.
7. James JM, Rang HP, Dale MM. Rang y Dale farmacología. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020.
8. Reeves KC, Shah N, Muñoz B, Atwood BK. Opioid Receptor-Mediated Regulation of Neurotransmission in the Brain. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 15 de junio de 2022 [citado 1 de mayo de 2024];15. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2022.919773>
9. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
10. Acuña JP. Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico. *Rev Med Clin Condes.* 1 de noviembre de 2019;30(6):466-79.
11. La plaga del fentanilo: así actúa esta droga devastadora [Internet]. [citado 21 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.uv.es/uvweb/unidad-cultural-cientifica-innovacion-catedra-divulgacion-ciencia/es/the-conversation/plaga-del-fentanilo-asi-actua-esta-droga-devastadora-1286096356772/GasetaRecerca.html?id=1286319893771&plantilla=CDCiencia/Page/TPGDetaill>
12. A HCR MD Mro Pa US, Aoun EG, Fapa LMV MD Mro. *Psiquiatría de Las Adicciones: Revisión Integral.* Elsevier Health Sciences; 2023. 202 p.

13. Opioid use disorder: Treatment overview - UpToDate [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/opioid-use-disorder-treatment-overview?search=opioid%20use%20disorder&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H265893516
14. Metadona [Internet]. [citado 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-metadona-n07bc02>
15. Buprenorfina, dependencia a opiodes [Internet]. [citado 29 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-buprenorfina-dependencia-a-opiodes-N07BC01-es>
16. Centro de información de medicamentos (CIMA) [Internet]. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
17. Methadone: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/methadone-drug-information?search=opioid%20use%20disorder&topicRef=108803&source=see_link#F58766224
18. Buprenorphine: Drug information - UpToDate [Internet]. [citado 1 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/buprenorphine-drug-information?search=opioid%20use%20disorder&topicRef=108803&source=see_link#F58859478
19. Lee YK, Gold MS, Blum K, Thanos PK, Hanna C, Fuehrlein BS. Opioid use disorder: current trends and potential treatments. *Front Public Health*. 25 de enero de 2024;11:1274719.
20. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2019.
21. 73938_ft.pdf [Internet]. [citado 16 de mayo de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/73938/73938_ft.pdf
22. Kosten TR, Baxter LE. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment. *Am J Addict*. marzo de 2019;28(2):55-62.
23. Spanagel R. Cannabinoids and the endocannabinoid system in reward processing and addiction: from mechanisms to interventions. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2020;22(3):241-50.
24. Manzanares J, Cabañero D, Puente N, García-Gutiérrez MS, Grandes P, Maldonado R. Role of the endocannabinoid system in drug addiction. *Biochemical Pharmacology*. 1 de noviembre de 2018;157:108-21.

25. El sistema endocannabinoide | Fundación CANNA: Investigación y análisis de Cannabis [Internet]. [citado 9 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/sistema-endocannabinoide>
26. Cannabidiol [Internet]. [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB09061>
27. Navarrete F, García-Gutiérrez MS, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Manzanares J. Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Front Pharmacol*. 20 de mayo de 2021;12:626010.
28. de Almeida DL, Devi LA. Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect*. 9 de noviembre de 2020;8(6):e00682.
29. Rivera-Garcia MT, Rose RM, Wilson-Poe AR. High-CBD Cannabis Vapor Attenuates Opioid Reward and Partially Modulates Nociception in Female Rats. *Addiction Neuroscience*. 1 de marzo de 2023;5:100050.
30. Navarrete F, Gasparyan A, Manzanares J. CBD-mediated regulation of heroin withdrawal-induced behavioural and molecular changes in mice. *Addiction Biology*. 2022;27(2):e13150.
31. Souza AJ, Guimarães FS, Gomes FV. Cannabidiol attenuates the expression of conditioned place aversion induced by naloxone-precipitated morphine withdrawal through the activation of 5-HT1A receptors. *Behavioural Brain Research*. 26 de julio de 2023;450:114504.
32. Johns Hopkins University. A Randomized Placebo-Controlled Evaluation of the Safety of Oral Cannabidiol in a Clinically Relevant Model of Opioid Withdrawal [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 ago [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT04238754. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04238754>
33. Suzuki J, Prostko S, Szpak V, Chai PR, Spagnolo PA, Tenenbaum RE, et al. Impact of cannabidiol on reward- and stress-related neurocognitive processes among individuals with opioid use disorder: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial. *Front Psychiatry*. 2023;14:1155984.
34. Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the Reduction of Cue-Induced Craving and Anxiety in Drug-Abstinent Individuals With Heroin Use Disorder: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *AJP*. noviembre de 2019;176(11):911-22.
35. Socias ME. Evaluating Tetrahydrocannabinol as an Adjunct to Opioid Agonist Therapy for Individuals Living With Opioid Use Disorder: A Phase II, Placebo-controlled, Blinded, Pilot Study to Assess Safety and Feasibility (THC-MMT)

- [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 nov [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT05985850. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05985850>
36. London E. Cannabidiol Effects on Craving and Relapse Prevention in Opioid Use Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 may [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT03787628. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03787628>
 37. Hurd Y. Cannabidiol in the Treatment of Opioid Use Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 ene [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT06206291. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06206291>
 38. Hurd, Yasmin, Ph.D. Neuroimaging and CBD for Opioid Use Disorder [Internet]. clinicaltrials.gov; 2023 sep [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT04567784. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04567784>
 39. Aquino JD. Cannabidiol Pharmacotherapy for Co-occurring Opioid Use Disorder and Chronic Pain [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 mar [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT04587791. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04587791>
 40. University of Colorado, Denver. Reducing Pain and Opioid Use With CBD [Internet]. clinicaltrials.gov; 2024 feb [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT05299944. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05299944>
 41. Aphios. Nanoencapsulated Cannabidiol Time Released Capsules Targeted to Reduce Cravings in the Treatment of Opioid Addiction [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 jul [citado 1 de enero de 2024]. Report No.: NCT03813095. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03813095>
 42. Paulus V, Billieux J, Benyamina A, Karila L. Cannabidiol in the context of substance use disorder treatment: A systematic review. *Addict Behav.* septiembre de 2022;132:107360.
 43. Hoch E, Niemann D, von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, et al. How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269(1):87-105.
 44. McKee KA, Hmidan A, Crocker CE, Lam RW, Meyer JH, Crockford D, et al. Potential therapeutic benefits of cannabinoid products in adult psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Psychiatric Research.* 1 de agosto de 2021;140:267-81.
 45. Lo LA, MacCallum CA, Nanson K, Koehn M, Mitchell I, Milloy MJ, et al. Cannabidiol as a Harm Reduction Strategy for People Who Use Drugs: A Rapid Review. *Can J Psychiatry.* agosto de 2023;68(8):557-71.

46. Kudrich C, Hurd YL, Salsitz E, Wang AL. Adjunctive Management of Opioid Withdrawal with the Nonopioid Medication Cannabidiol. *Cannabis Cannabinoid Res.* octubre de 2022;7(5):569-81.



9. ANEXOS

Pruebas y herramientas	Interpretación
Prueba CPP (Paradigma de preferencia de lugar condicionado)	Evalúa la preferencia de un entorno asociado y no asociado a drogas.
Prueba NOR (prueba de reconocimiento de objetos novedosos)	Evalúa la capacidad de distinción de objetos nuevos y familiares en un breve periodo de tiempo.
Prueba caja clara-oscuro	Evaluar el comportamiento similar a la ansiedad, a través de la aversión natural de los roedores hacia las zonas claras en comparación con las zonas oscuras.
Prueba de campo abierto	Evalúa actividad motora y signos comportamentales relacionados con la abstinencia
CPA (prueba de aversión condicionada al lugar)	Evalúa la aversión hacia un determinado entorno asociado y no asociado a una droga.
SOWS (Subjective Opiate Withdrawal Scale)	Escala que evalúa la abstinencia a través de unos valores, que abarcan desde 0 hasta 64: Puntuación leve: 1-10. Puntuación moderada: 11-20. Puntuación grave: >21.
OCS (opioide craving scale)	Escala que evalúa el ansia de consumo de opioides, en la cual el 0 representa un nivel bajo y el 10 un nivel elevado.
MCQ (monetary choice questionnaire)	Cuestionario que evalúa la toma de decisiones impulsiva, que consta de 27 cuestiones en el que los participantes deben de elegir entre una recompensa monetaria más baja pero de manera inmediata o más elevada pero en un periodo de tiempo más prolongado. La puntuación varía entre 2 criterios de valoración: <ul style="list-style-type: none"> • 0,25. Si está más cerca de este criterio, es que prefiere una recompensa inmediata y que por tanto el ansia inducida por señales es mayor. • 0,00016. Si está más cerca de este criterio, es que prefiere una recompensa retardada y que por tanto el ansia inducida por señales es menor.

EVA-C (Escala visual analógica-ansia o deseo)	Escala que evalúa los niveles de ansia o deseo por consumir una determinada sustancia empleando 11 líneas horizontales de 100mm, en las cuales en cada extremo la puntuación será de 0 (sin ansia) o 100 (con ansia)
VAS-A (Escala visual analógica – ansiedad)	Escala que evalúa los niveles de ansiedad, empleando 11 líneas horizontales de 100mm, en las cuales en cada extremo la puntuación será de 0 (sin ansiedad) o 100 (con ansiedad)
MSQ (medical safety questionnaire)	Evalúa la satisfacción de los pacientes con el tratamiento en estudio a través de 7 cuestiones.
ASI (Addiction Severity Index)	Índice, que evalúa los cambios en los problemas relacionados con el uso de sustancias antes del inicio de la administración del tratamiento y después.
TLFB (Timeline follow back)	Consiste en el empleo de un calendario para evaluar el consumo de una determinada droga recientemente y va a permitir plantear como reducir el consumo de la misma.
PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System)	Escala que va a permitir medir niveles de ansiedad, depresión, trastornos del sueño o cambios a nivel cardiovascular
DDQ (Desire for drug questionnaire)	Cuestionario que va a evaluar el grado en el que el tratamiento va a reducir el ansia o deseo por una determinada droga. Se presentará a los pacientes imágenes relacionadas con una droga en concreto y no relacionadas, y deberán de rellenar una encuesta calificando su deseo de consumir tras cada imagen. El ansia puede variar desde 7 a 49 puntos.
PACS (Penn Alcohol-Craving Scale)	Esta escala puede estar adaptada a diferentes drogas entre las que se encuentran los opioides y evalúa el ansia hacia la misma. Consta de 5 cuestiones, en las que las respuestas van de 0-6 puntos, desde niveles más bajos de ansia o deseo hacia niveles más altos respectivamente.
STAI (Spielberger State-Trait Anxiety Inventory)	Escala que presenta 40 cuestiones para evaluar la ansiedad, que se dividen en 2 subescalas de 20 cuestiones cada una, en las que las respuestas pueden ser de hasta 4 puntos, desde casi nunca a casi siempre, indicando aquellas más altas, una mayor ansiedad.

HCQ-14 (Heroin Craving Questionnaire)	Cuestionario que evalúa el ansia o deseo por consumir heroína. Presenta 14 preguntas, en las que las respuestas pueden variar entre 1-7 puntos, siendo 1 totalmente en desacuerdo y 7 totalmente de acuerdo. Las puntuaciones más altas indican un mayor deseo por consumir heroína.
GAD-7 (Change in generalized anxiety disorder scale)	Cuestionario que evalúa a través de 7 preguntas, cada una puntuada de 0 (nada) a 3 (casi todos los días), los niveles de ansiedad. Una puntuación más alta indica más síntomas de ansiedad.
PANAS-SF (Positive and Negative Affect Schedule)	Cuestionario de 20 preguntas que evalúa el afecto positivo y negativo, calificando cada pregunta de 0-5. Afecto positivo: una puntuación alta indica un mayor afecto positivo. Afecto negativo: una puntuación baja indica un afecto menos negativo.
DASS (Depression Anxiety Stress Scale)	Escala de 0-41 puntos que evalúa la severidad de los síntomas de ansiedad.
COWS (Clinical Opiate Withdrawal Scale)	Escala que evalúa los cambios y variaciones en la sintomatología del síndrome de abstinencia de opioides
BAI (Beck Anxiety Inventory)	Cuestionario que evalúa la ansiedad a través de la suma de 21 preguntas: 0-21: ansiedad baja 22-35: ansiedad moderada >36: ansiedad alta
CPT (Continuous Performance Test)	Test que van a evaluar la cognición
HVLT (Hopkins Verbal Learning Test)	

Tabla 8. Resumen pruebas y herramientas empleadas para evaluar resultados de eficacia y seguridad.