



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

El cannabidiol (CBD) como potencial agente terapéutico en la enfermedad de Alzheimer

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

**Autor: Marta Moreno Freyre de
Andrade**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
Enfermedad de Alzheimer: epidemiología, neuropatología, clínica y tratamiento	3
Sistema endocannabinoide: componentes e implicación funcional	6
Compuestos cannabinoides endógenos, naturales o sintéticos	7
CBD	10
OBJETIVOS	13
METODOLOGÍA	14
RESULTADOS	18
Efecto de cannabidiol sobre la sintomatología de la EA	18
Evidencia preclínica sobre el potencial terapéutico del CBD en modelos animales de la EA	18
Evidencia clínica sobre el potencial terapéutico del CBD en humanos con EA	20
Efecto del cannabidiol sobre mecanismos neuropatológicos de la EA	22
Modulación de la neuro-inflamación y polarización de la glía mediante el uso de CBD	22
Mitigación de la citotoxicidad inducida y mejora de la viabilidad celular	24
Preservación de la integridad sináptica, plasticidad neuronal y factores neurotróficos	25
Modulación de la proteopatía: Inhibición de la agregación y el transporte axonal de AB y proteína Tau	27
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFIA	38

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que constituye la principal causa de demencia y se asocia con deterioro cognitivo, pérdida sináptica, acumulación de β -amiloide, patología tau y neuro-inflamación crónica. Ante las limitaciones de los tratamientos disponibles, el cannabidiol (CBD) ha despertado interés por sus posibles propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuro-protectoras.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el potencial terapéutico del CBD en la enfermedad de Alzheimer y su posible efecto sobre el deterioro cognitivo y los principales mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad. Para ello, se realizó una revisión bibliográfica en PubMed y Scopus, complementada con una búsqueda en registros internacionales de ensayos clínicos.

Los hallazgos se organizaron en función de su relación con la sintomatología de la enfermedad y con los principales mecanismos neuropatológicos implicados en su desarrollo, diferenciando, a su vez, entre la evidencia procedente de modelos preclínicos y la derivada de estudios clínicos en humanos. De este modo, el trabajo permite abordar tanto la posible repercusión del CBD sobre las manifestaciones funcionales asociadas a la enfermedad de Alzheimer como su efecto sobre procesos biológicos relevantes en la fisiopatología de esta patología.

En conjunto, la evidencia revisada sugiere que el CBD constituye un compuesto de interés dentro de la investigación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la enfermedad de Alzheimer. No obstante, la evidencia clínica disponible continúa siendo limitada, por lo que resulta necesario disponer de estudios más amplios y metodológicamente robustos que permitan definir con mayor precisión su eficacia, seguridad y posible aplicabilidad en la práctica clínica.

INTRODUCCIÓN

Enfermedad de Alzheimer: epidemiología, neuropatología, clínica y tratamiento

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo e irreversible que constituye la forma más común de demencia en adultos mayores. Se caracteriza por un deterioro gradual de la memoria, el pensamiento y otras funciones cognitivas que, con el tiempo, afecta de forma significativa la capacidad para realizar actividades de la vida diaria¹⁻³. Clínicamente se asocia con la muerte de neuronas y la pérdida de conexiones sinápticas en el cerebro, particularmente en regiones relacionadas con la memoria y la cognición^{1,2}.

Se ha obtenido una estimación global de 416 millones de personas en el continuo de la EA. Las estimaciones europeas indicaron 6,9 millones de personas con demencia por EA, 15 millones con EA prodrómica y 52 millones con EA preclínica, lo que, en conjunto, representa el 25 % de los europeos mayores de 50 años. Gran parte se encuentra en la etapa preclínica, por lo que pueden no llegar a desarrollar síntomas, pero aun así hace importante la prevención y permite el diagnóstico precoz⁴. Cabe destacar que la edad aumenta la prevalencia clínica por EA y además parece ser mayor en mujeres que en hombres⁴. Otros factores de riesgo para tener en cuenta, aparte de pertenecer al sexo femenino y la edad, son la herencia genética del gen APOE E4, diabetes tipo 2, hipertensión, obesidad, dislipemia, ciertos hábitos de estilo de vida como la inactividad física, sobre todo en la mediana edad, el tabaquismo o el aislamiento social, entre otros⁵.

Como se ha explicado previamente, la enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa progresiva cuya evolución clínica se asocia a una secuencia de acontecimientos biológicos que comienzan años antes de la aparición de los síntomas⁶. Desde el punto de vista molecular, la EA se considera una proteopatía que se relaciona con alteraciones en el plegamiento, agregación y eliminación de proteínas. Aunque los mecanismos exactos que determinan su inicio y progresión no están completamente esclarecidos, la enfermedad se asocia con daños en placas seniles y enredos neurofibrilares en el cerebro^{6,7}.

En una fase preclínica, los cambios neuropatológicos se desarrollan de forma latente, destacando la acumulación progresiva de péptido β -amiloide ($A\beta$) en el espacio extracelular cerebral. Este péptido se origina a partir del procesamiento anómalo de la proteína precursora amiloide (APP) y, especialmente en su forma $A\beta_{42}$, presenta una elevada tendencia a la agregación. La deposición de $A\beta$ se produce de manera temprana y generalizada, incluso en individuos sin alteraciones cognitivas aparentes, y se considera un evento inicial que altera la homeostasis cerebral y favorece la disfunción sináptica, introduciendo al paciente en dicha etapa preclínica^{6,8}.

A medida que la enfermedad progresa mostrando síntomas iniciales, la acumulación de $A\beta$ se asocia a la activación de la microglía, célula clave en el mantenimiento de la homeostasis del sistema nervioso central. En condiciones fisiológicas, la microglía participa en la eliminación de agregados proteicos y en la regulación del entorno neuronal; sin embargo, en la EA esta respuesta se vuelve disfuncional, contribuyendo a un estado de neuro inflamación crónica que favorece el daño sináptico y neuronal^{6,8}.

De forma paralela, se desarrolla la patología Tau. En un individuo sano, Tau se trata de una proteína que proporciona estabilidad a los microtúbulos al unirse a ellos, los cuales tienen una función importante en la estructura neuronal, el transporte axonal y la plasticidad sináptica de la neurona⁸. La patología de Tau está caracterizada por la hiperfosforilación de esta proteína y su agregación intracelular en forma de ovillos neurofibrilares, produciéndose la pérdida de la sinapsis, ramificaciones y pérdida neuronales^{3,8}. A diferencia del $A\beta$, la propagación de la patología tau sigue un patrón anatómico progresivo, iniciándose en regiones temporales mediales y extendiéndose hacia áreas corticales, lo que se correlaciona estrechamente con la aparición y el agravamiento de los síntomas cognitivos. En fases más avanzadas de la EA, la combinación de pérdida de la homeostasis celular, neuro inflamación persistente y extensión de la patología tau se asocia con un deterioro cognitivo severo y una neurodegeneración extensa.

A efectos de signos y sintomatología, en la etapa inicial, cuando ya se ha producido la acumulación de proteínas, comienzan a aparecer los fallos de memoria, dificultad para recordar nombres y problemas de concentración⁹. La confusión y el olvido en el paciente son los signos más frecuentes⁹. La etapa intermedia conlleva limitaciones más llamativas en la vida diaria ya que de manera progresiva van perdiendo autonomía, por olvidarse de cómo hacer cosas sencillas como higiene personal, además de no reconocer miembros de la familia o lugares conocidos, e incluso pueden aparecer trastornos de conducta. En la etapa final, el paciente necesita un cuidado completo debido a la pérdida de las capacidades funcionales e intelectuales⁸; se produce la pérdida progresiva del lenguaje e incluso, en estados muy avanzados, del control de los esfínteres⁹.

A día de hoy, el arsenal terapéutico disponible se centra únicamente en el control de los síntomas, donde podemos distinguir cuatro estrategias principales: tratamiento farmacológico, donde destacan los inhibidores de la acetilcolinesterasa; tratamiento farmacológico en investigación, que incluye fármacos centrados en el control de la patología A β y la hiperfosforilación de tau; tratamiento centrado en los factores de riesgo; o tratamientos no farmacológicos, dirigidos a prevenir el desarrollo de la enfermedad o tratar los síntomas mediante terapia ocupacional o ayuda psicológica⁸.

En cuanto al tratamiento farmacológico, los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa utilizados son donepezilo, galantamina y rivastigmina, entre los cuales no existen diferencias importantes en efectividad ni seguridad, y los cuatro producen una mejoría en la vida diaria del paciente, sobre todo en los síntomas cognitivos, psicológicos y conductuales¹⁰. En cuanto a tratamiento no farmacológico que permite prevenir la aparición de la enfermedad, se recomienda la combinación de ejercicio regular, dieta saludable, entrenamiento cognitivo, vida social activa, un buen control de factores vasculares y una reducción del estrés crónico. Este tipo de cambios no van a evitar la aparición de la enfermedad, pero pueden reducir significativamente el riesgo de desarrollar EA, aunque se necesita más investigación para comprender su eficacia^{11,12}.

Sistema endocannabinoide: componentes e implicación funcional

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema de señalización biológica ubicuo y complejo, el cual está implicado en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos en el organismo. Está constituido principalmente por los receptores cannabinoides de tipo 1 (rCB1) y 2 (rCB2). El rCB1 se expresa de manera predominante en el sistema nervioso central (SNC), especialmente en regiones implicadas en la memoria y el aprendizaje, como el hipocampo y la corteza cerebral, mientras que el rCB2 se expresa en menor medida en el SNC y se localiza principalmente en células del sistema inmunitario y en procesos relacionados con la inflamación^{13,14}. El SEC también está constituido por ligandos endógenos conocidos como endocannabinoides, y un conjunto de enzimas responsables de su síntesis y degradación. Este sistema actúa tanto a nivel central como periférico y desempeña un papel clave en la modulación de funciones como la neurotransmisión, la respuesta inflamatoria, la neuro-protección, el metabolismo energético y el mantenimiento de la homeostasis celular¹⁵.

El SEC desempeña un papel relevante en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, donde actúa como un mecanismo endógeno de respuesta frente al daño neuronal. El rCB1, el más abundante en el sistema nervioso central, se localiza principalmente en las terminales presinápticas. A través de una señalización retrógrada, su activación inhibe la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato, modulando la excitotoxicidad. Este mecanismo es fundamental para prevenir la muerte neuronal por sobreestimulación glutamatérgica, evento patogénico común en enfermedades como el Alzheimer¹⁶.

Mientras que el rCB1 se asocia más a la neurotransmisión, el rCB2 cobra protagonismo en situaciones de daño cerebral, controlando la neuroinflamación. Se expresa de manera inducible en células de la microglía y astrocitos ante estímulos inflamatorios. Su activación promueve la transición de la microglía hacia fenotipos inmunomoduladores y antiinflamatorios, favoreciendo la supervivencia neuronal y reduciendo la liberación de citoquinas

proinflamatorias¹⁶ pudiendo mitigar la pérdida funcional de degradación de proteínas que ocurre en la EA.

Además, el SEC contribuye a la reducción del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial. Se ha observado que los rCB1 localizados en la membrana mitocondrial regulan el metabolismo energético celular, influyendo en la producción de energía y protegiendo a la neurona frente al daño oxidativo acumulado¹⁷.

Por último, ante la progresión de la neurodegeneración, el organismo genera una respuesta protectora endógena denominada "aumento del tono endocannabinoide". Este fenómeno implica un incremento en los niveles de ligandos como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), así como cambios en la expresión de enzimas de síntesis o de degradación como la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH). Aunque esta respuesta natural suele ser insuficiente para detener la neurodegeneración¹⁶.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que el sistema endocannabinoide actúa como un modulador clave de la homeostasis neuronal y ante una disfunción o una patología neurodegenerativa es capaz de producir una respuesta neuro-protectora. Por ello, la modulación farmacológica de este sistema se plantea como una posible estrategia terapéutica para ralentizar la progresión de este tipo de patologías y aligerar sus manifestaciones clínicas, especialmente en enfermedades caracterizadas por procesos inflamatorios y degenerativos persistentes como el Alzheimer o la ELA¹⁶. Los ligandos, por tanto, que interactúan con este sistema como ya hemos dicho, son los cannabinoides, que serán el principal protagonista para estudiar como estrategia terapéutica de cara a la enfermedad del Alzheimer.

Compuestos cannabinoides endógenos, naturales o sintéticos

Los cannabinoides constituyen un grupo heterogéneo de compuestos capaces de interactuar con el SEC. Son, en su mayoría, compuestos lipofílicos

(grasos) de tipo terpenofenólico ya que combinan un “bloque” terpénico, derivado de isopreno, con un núcleo aromático fenólico¹⁸.

Desde el punto de vista de su origen, el término cannabinoide hacía referencia a los obtenidos de la planta *Cannabis sativa* L., pero por sus restricciones fue descartado, y hoy en día engloba todos los ligandos del receptor cannabinoide y productos relacionados. Por lo tanto, los cannabinoides pueden clasificarse en tres grandes grupos: fitocannabinoides, endocannabinoides y cannabinoides sintéticos¹³.

Los fitocannabinoides son compuestos naturales presentes en la planta *Cannabis sativa* L., entre los que destacan el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), responsables de la mayoría de los efectos farmacológicos descritos. El THC es el principal compuesto psicoactivo, mientras que el CBD, aunque es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, no tiene potencial adictivo, despertando un notable interés terapéutico debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y neuroprotectoras^{14,19}. Existen más cannabinoides presentes en la planta, ya que ya se han descrito más de 120–130 fitocannabinoides distintos, todos los cuales varían sobre el mismo “esqueleto” básico¹⁸.

Los endocannabinoides, son ligandos producidos de manera endógena, como la AEA, que se sintetiza a partir de precursores de fosfolípidos de membrana²⁰, o el 2-AG, el endocannabinoide más abundante, que se sintetiza a partir del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂)²⁰. Ambas son moléculas lipídicas sintetizadas de forma endógena que actúan como neurotransmisores o neuromoduladores propios del SEC²¹. Estos compuestos ejercen sus efectos principalmente a través de los receptores CB1 y CB2.

Por último, los cannabinoides sintéticos son moléculas creadas para conseguir algunos de los efectos de los fitocannabinoides aplicables a ciertas enfermedades. Por ejemplo, la Nabilona o el Dronabinol, que tiene un perfil farmacológico parecido al del THC y que está disponible para su administración bajo receta médica en varios países, para el tratamiento de náuseas y vómitos²⁰. Existen otros, como el Dexabinol, que se encuentra en investigación clínica

debido a sus propiedades neuroprotectoras en la hipoxia y la isquemia, por lo que podría ser útil en el tratamiento de lesiones cerebrales y accidentes cardiovasculares. También encontramos en investigación el Levonantradol, con posibles utilidades en el tratamiento del dolor y de los efectos adversos de la quimioterapia¹⁹.

Entre los efectos terapéuticos mejor establecidos de los cannabinoides se encuentran el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, así como la estimulación del apetito en pacientes con anorexia o caquexia asociada a enfermedades crónicas^{19,22}. Asimismo, se han descrito beneficios en el manejo del dolor crónico, especialmente el dolor neuropático, así como en determinados trastornos del movimiento, indicaciones para las cuales algunos cannabinoides o preparados derivados han sido evaluados en ensayos clínicos controlados, aunque generalmente de tamaño limitado^{19,23}.

Por otro lado, la estimulación del SEC también ha despertado interés en el ámbito oftalmológico, donde se ha observado que ciertos cannabinoides pueden reducir la presión intraocular, lo que ha motivado su estudio en el tratamiento del glaucoma, si bien su uso clínico se ve limitado por efectos adversos y por la corta duración de su acción^{19,24}.

Además de estas indicaciones con mayor respaldo clínico, los cannabinoides están siendo objeto de intensa investigación debido a su potencial aplicación en diversas patologías, como enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Crohn y otros trastornos inflamatorios intestinales, así como en alteraciones cardiovasculares, respiratorias y neurodegenerativas^{22,25}. En este contexto, sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras resultan especialmente relevantes. No obstante, a pesar de los resultados preliminares prometedores, es necesario disponer de estudios clínicos más amplios y metodológicamente robustos que permitan confirmar su eficacia y seguridad en estas indicaciones emergentes^{22,24}.

CBD

El CBD es uno de los principales fitocannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa* L., aunque su concentración varía significativamente en función de la variedad de la planta, las condiciones de cultivo y los métodos de extracción¹⁹. Al contrario del THC, el CBD carece de potencial adictivo, lo que ha contribuido a su creciente interés terapéutico y a una mayor aceptación clínica y social²⁶.

Desde el punto de vista farmacológico, el CBD presenta un perfil de acción complejo y multimodal. A diferencia del THC, no actúa principalmente como agonista no selectivo de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, habiendo estudios que apuntan hacia un efecto antagonista, agonista inverso o modulador alostérico negativo sobre los receptores cannabinoides²⁷. Además, el CBD tiene baja afinidad por estos receptores, pero se une a ellos incluso en concentraciones muy bajas²⁶.

Entre sus principales mecanismos de acción se encuentra la inhibición de la degradación de la AEA mediante el bloqueo parcial de la enzima FAAH, lo que incrementa los niveles endógenos de este endocannabinoide produciendo un efecto agonista sobre el rCB1, potenciando el tono endocannabinoide y contribuyendo a sus efectos neuro-protectores y ansiolíticos^{28,29}. Al mismo tiempo, el CBD produce el reclutamiento de la β -arrestina, provocando la alteración de la cinética de internalización del rCB1, actuando por tanto como modulador alostérico. El resultado de la combinación de estos mecanismos es el mantenimiento de la homeostasis.

También actúa sobre canales iónicos del tipo TRP. Por ejemplo, sobre el canal TRPV1, ya que opera tanto por contacto directo modulando la entrada de calcio en la célula, como activándolo a través del aumento de niveles de AEA. Estos canales están implicados en la transmisión del dolor y en procesos inflamatorios, lo que explica en parte sus efectos analgésicos y antiinflamatorios²⁹. A mayores dosificaciones, el CBD presenta actividad neuro-protectora, además de antioxidante directa, independiente de los receptores cannabinoides,

contribuyendo a la reducción del estrés oxidativo, un proceso clave en la fisiopatología de diversas enfermedades neurodegenerativas ²⁹.

Además, el CBD actúa como agonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT1A, demostrándose que este receptor forma un heterómero con el rCB2. Esto sugiere que el efecto del CBD sobre esta estructura combinada produce una regulación conjunta, logrando controlar la inflamación y la muerte celular ²⁸, mecanismo relacionado con sus propiedades ansiolíticas, antiepilépticas y neuro-protectoras ^{26,30}.

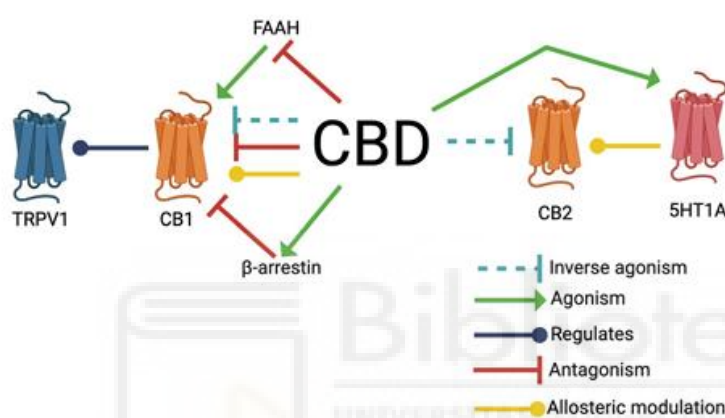


Figura 1. Interacciones del CBD con el sistema endocannabinoide (Karli Swenson, 2025²⁸)

En relación con sus aplicaciones terapéuticas, el CBD ha demostrado eficacia clínica en el tratamiento de determinadas formas de epilepsia refractaria, como el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut, indicaciones para las cuales se encuentra aprobado un preparado farmacéutico a base de CBD purificado (Epidiolex)³¹. Otras aplicaciones potenciales incluyen el tratamiento del dolor crónico, trastornos de ansiedad, trastornos del sueño, enfermedades inflamatorias y neurodegenerativas, aunque en muchos de estos casos la evidencia clínica disponible es aún limitada o heterogénea^{14,26}.

Desde el punto de vista de la seguridad, el CBD presenta generalmente un buen perfil de tolerabilidad. No obstante, se han descrito efectos adversos como somnolencia, fatiga, disminución del apetito, diarrea y elevación de transaminasas, especialmente a dosis elevadas o en tratamientos

prolongados^{31,32}. Asimismo, el CBD puede presentar interacciones farmacológicas relevantes debido a su capacidad para inhibir enzimas del citocromo P450, lo que puede alterar el metabolismo de otros medicamentos, aspecto que debe ser considerado en pacientes polimedicados³².

En la actualidad, además de los medicamentos autorizados, el CBD se encuentra presente en numerosos productos comerciales, como aceites, extractos, cápsulas y preparados tópicos, cuya composición, dosificación y calidad pueden variar considerablemente. Esta heterogeneidad, junto con la falta de regulación uniforme, plantea importantes desafíos desde el punto de vista farmacéutico y clínico^{14,32}.



OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es evaluar el potencial terapéutico del CBD como agente multifacético en la mitigación de la patología de la enfermedad de Alzheimer, analizando su capacidad para revertir el deterioro cognitivo y modular los principales procesos neurodegenerativos de la enfermedad. Para resolver esta cuestión nos marcamos los siguientes objetivos:

1. Analizar el efecto del CBD sobre el aprendizaje y la memoria en diferentes modelos animales de la EA.
2. Revisar y sintetizar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia y seguridad del CBD en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
3. Determinar la capacidad inmunomoduladora del CBD, especialmente su papel en la reducción de la neuro-inflamación y polarización de la microglía.
4. Examinar el impacto del CBD sobre la viabilidad neuronal y contra los mecanismos de muerte celular asociados a la EA.
5. Valorar el efecto del CBD sobre preservación de la integridad sináptica y la plasticidad neuronal.

METODOLOGÍA

Para la elaboración de la presente revisión bibliográfica se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda de publicaciones científicas, utilizando varias bases de datos. En este caso las bases de datos utilizadas fueron PubMed (*National Library of Medicine*) y Scopus (Elsevier), reconocidas por su rigor metodológico y la calidad de sus publicaciones. La consulta de estas plataformas se realizó utilizando el servicio de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández (UMH), a través del cual el alumnado puede acceder sin coste a artículos científicos mediante su identificación institucional. Las palabras clave empleadas fueron “Alzheimer”, “Cannabidiol” y “Neuroprotection”.

La ecuación de búsqueda empleada en PubMed fue la siguiente: ("Alzheimer disease"[Mesh] OR "Alzheimer disease"[Title/Abstract] OR "Alzheimer"[Title/Abstract]) AND ("Cannabidiol"[Mesh] OR "Cannabidiol"[Title/Abstract]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract] OR "Efficacy"[Title/Abstract] OR "Clinical Effectiveness"[Title/Abstract] OR "Treatment Effectiveness"[Title/Abstract])

Siguiendo una línea similar, la ecuación empleada en Scopus fue: TITLE-ABS-KEY ((Cannabidiol OR CBD) AND ((Alzheimer) AND (Neuroprotection* OR Prevention*)))

Con el fin de obtener la evidencia científica más reciente y accesible, se aplicaron los siguientes filtros de inclusión:

- Para asegurar la actualidad de los resultados, se limitó la búsqueda a los últimos 5 años de publicación
- Se seleccionaron únicamente artículos con disponibilidad del texto completo (*full-text*), priorizando aquellos publicados bajo la modalidad de acceso abierto (*open access*), lo que nos permite su evaluación detallada.

- Se estableció como requisito que fueran artículos originales sujetos a revisión por pares, con el objetivo de analizar de primera mano los resultados obtenidos de la investigación actual sobre el CBD y el Alzheimer.

En cuanto a criterios de exclusión, los utilizamos para garantizar la homogeneidad y calidad de la muestra, aplicando los siguientes:

- Se excluyeron los artículos publicados en idiomas distintos al inglés o al español, con el objetivo de asegurar la correcta comprensión e interpretación de estos.
- Además, se descartaron artículos que se centrarán en otros cannabinoides que no sean el CBD.
- Se dejaron fuera investigaciones centradas en otras patologías distintas a la enfermedad de Alzheimer.
- Y por último se descartaron aquellos artículos que no relacionarán Alzheimer con CBD.

En la búsqueda inicial se identificaron un total de 284 artículos, combinando los resultados de las dos bases de datos utilizadas, 240 procedentes de Scopus y 44 procedentes de Pubmed. Este volumen inicial sirvió para obtener una visión global sobre el abordaje de la investigación actual del potencial de los cannabinoides en enfermedades neurodegenerativas.

Tras una primera revisión utilizando los criterios temporales, idiomáticos y de accesibilidad, se rechazaron 237 documentos (Figura 2). Los motivos principales de su exclusión fueron antigüedad de las publicaciones (superior a 5 años), falta de acceso al texto completo o el estar redactados en un idioma distinto al inglés o español.

Tras el cribado inicial, se seleccionaron 47 artículos para una revisión más detallada. En este punto se procedió a eliminar aquellos artículos que se

encontraban duplicados, y aquellos que no se alineaban directamente con los objetivos planteados.

Finalmente, se realizó una evaluación crítica del texto completo de 13 artículos. De los cuales, tras comprobar que cumplían con todos los requisitos tanto de calidad como de relevancia temática, fueron incluidos 5 documentos para constituir la base final para el análisis y la discusión de resultados de esta revisión bibliográfica.

De forma complementaria, y con el fin de identificar evidencia clínica en humanos no recogida inicialmente en la búsqueda bibliográfica convencional, se realizó una búsqueda específica en registros internacionales de ensayos clínicos, concretamente en ClinicalTrials.gov y en EU Clinical Trials Register, centrando dicha búsqueda en CBD y enfermedad de Alzheimer. En ClinicalTrials.gov, la búsqueda no permitió identificar ensayos clínicos útiles para los objetivos del presente trabajo, ya que los registros localizados no aportaban resultados y solo permitían analizar el estado de la evaluación clínica del CBD en Alzheimer.

En cambio, en EU Clinical Trials Register, mediante la ecuación de búsqueda *“cannabidiol AND Alzheimer”*, se recuperaron 3 resultados. Tras su revisión individual, se seleccionaron 2 registros, debido a que presentan una relación directa con el objetivo e incluyen información de resultados de interés. Siendo los artículos finales 7 como se puede observar en la Figura 2.

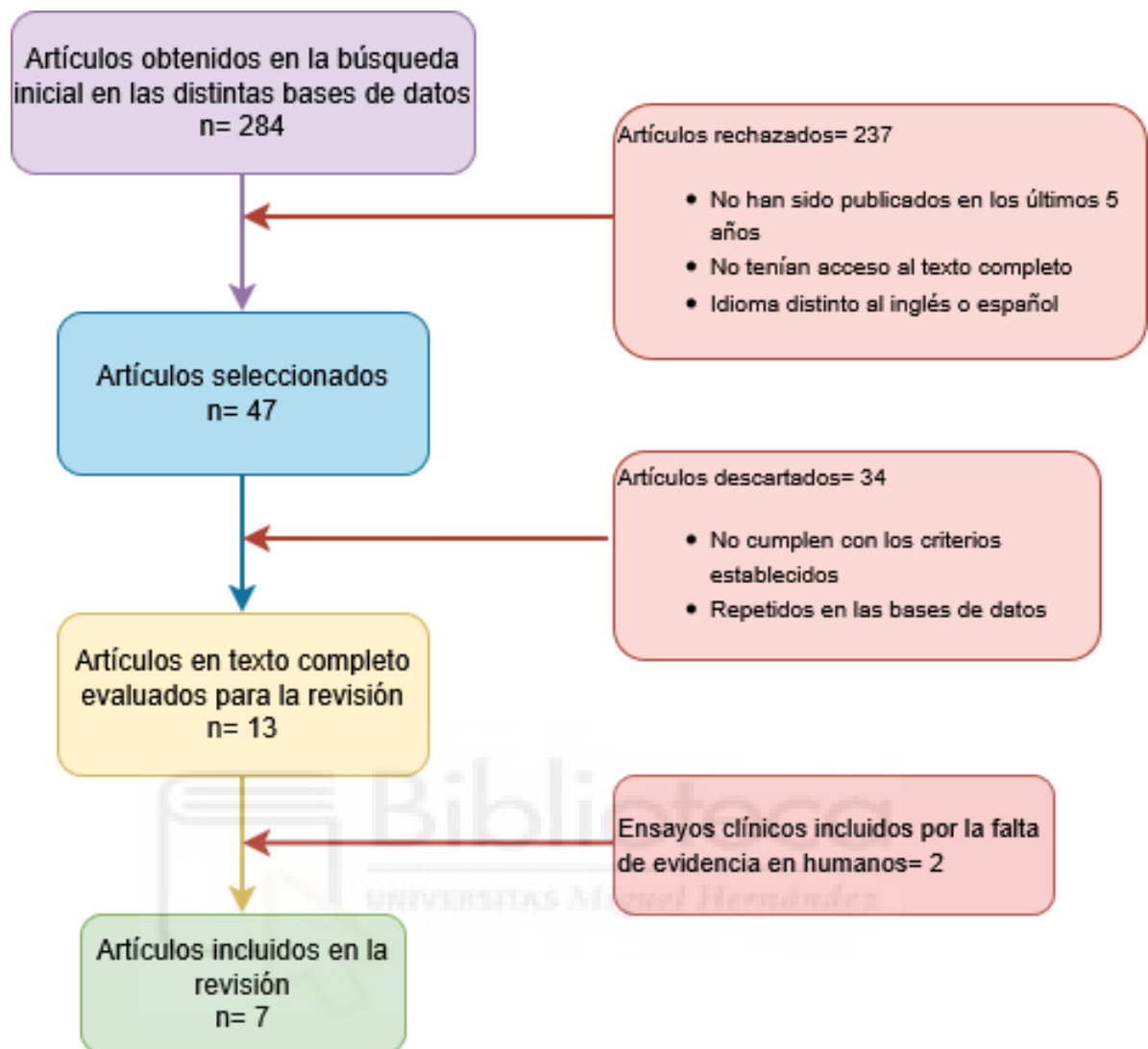


Figura 2. Diagrama de selección de artículos incluidos en la revisión. Figura de elaboración propia.

RESULTADOS

Los artículos seleccionados fueron analizados y a continuación se presentan los resultados del análisis, agrupando los hallazgos en efectos sobre la sintomatología, tanto en modelo animal como en humanos y efectos sobre la neuropatología de la enfermedad.

Efecto del CBD sobre la sintomatología de la EA

Evidencia preclínica sobre el potencial terapéutico del CBD en modelos animales de la EA

El deterioro producido por la EA y otros síntomas han sido evaluados en diversos modelos animales mediante pruebas de comportamiento conductual tras la administración de CBD. La eficacia del CBD para revertir el deterioro cognitivo se manifiesta de manera visible en las pruebas de reconocimiento de objetos y navegación espacial, donde se evalúa la evolución del aprendizaje y la memoria espacial a corto, medio y largo plazo. Chen et al. (2023) emplearon la prueba del laberinto acuático de Morris en ratones macho C57/BL6, es la cual se utiliza un tanque de agua con varios cuadrantes y en uno de ellos existe una plataforma, se coloca al ratón en el mismo lugar siempre y este debe buscar la plataforma, analizando lo que tarda en alcanzarla en distintos intervalos de tiempo. Según sus hallazgos, la inducción de la patología mediante amiloide-beta; la cual se induce mediante inyección intracerebroventricular de la proteína que induce un fenotipo tipo Alzheimer provocando deterioro cognitivo, alteraciones sinápticas y neuro-inflamación; prolongó significativamente los tiempos de localización de la plataforma en comparación con el grupo control. No obstante, tras la administración intragástrica de CBD, se observó una reducción notable en el tiempo de latencia cinco días después del inicio del tratamiento, lo que sugiere una mejora en la capacidad de aprendizaje y consolidación de la memoria³³.

En una línea similar, Raich et al. (2025) evaluaron la memoria espacial en ratones transgénicos 5Xfad, caracterizados por presentar cinco mutaciones familiares de la EA que aceleran la formación de placas de amiloide-beta y la

neurodegeneración desde edades tempranas. Utilizaron la prueba de reconocimiento de objetos novedosos (NORT, del inglés *Novel Object Recognition Test*), en el cual se pone en contacto al ratón con dos objetos iguales en la fase de reconocimiento; en las siguientes fases se cambia uno de los objetos por uno nuevo, de manera que el ratón se encuentra con un objeto conocido y un objeto nuevo. Se mide el tiempo de reconocimiento de ambos, con los que se calcula el índice de discriminación entre el nuevo y el familiar. Si bien no se registraron cambios significativos en la fase inicial de reconocimiento, el grupo de ratones transgénicos presentó un déficit cognitivo a corto plazo (2 horas post-entrenamiento) que fue mitigado por el tratamiento con CBD a una dosis de 10 mg/kg. Esta recuperación fue aún más evidente en las pruebas de memoria a largo plazo (24 horas), donde el deterioro cognitivo se mostró completamente revertido en los sujetos tratados.

A diferencia de los modelos anteriores, el estudio de Chesworth et al. (2022), centrado exclusivamente en ratones hembra APPxPS1, presenta resultados más heterogéneos. En las pruebas de condicionamiento al miedo no se hallaron diferencias significativas en los tiempos de congelación entre grupos, lo que indica que ni la patología ni el CBD afectaron la memoria emocional aversiva en este modelo específico.

En cuanto a la memoria intermedia evaluada en el estudio de Chesworth mediante el laberinto de "Cheeseboard", se observó una ligera mejora en la latencia del grupo tratado con CBD, aunque no se detectaron efectos significativos en la memoria a largo plazo ni en la prueba NORT³⁴. Asimismo, en el laberinto elevado en cruz, aunque no se vieron diferencias en el porcentaje de tiempo en los brazos abierto, la administración crónica de CBD sí que aumentó la locomoción solo en los ratones con la mutación APPxPS1, sin afectar a los sujetos sanos. Los autores atribuyen la falta de robustez en estos resultados y la ausencia de efecto ansiolítico a la vía de administración oral empleada, sugiriendo que la biodisponibilidad del compuesto por esta vía podría limitar la observación de beneficios conductuales más claros en comparación con las vías parenterales o intragástricas utilizadas en otros estudios³⁴.

Es relevante señalar que, a pesar de las mejoras cognitivas descritas, el CBD no parece alterar la actividad motora general³⁵. En las pruebas de campo abierto (OF) realizadas por Toledano y Akirav (2025), parámetros como la distancia recorrida, el tiempo de inmovilidad o la permanencia en el centro del campo no mostraron variaciones significativas entre los grupos experimentales, lo que sugiere que los efectos del CBD son específicos para los procesos de memoria y aprendizaje, sin interferir en la actividad exploratoria basal del individuo.

Evidencia clínica sobre el potencial terapéutico del CBD en humanos con EA

En humanos, la evidencia disponible sigue siendo escasa y procede sobre todo de ensayos de fase II, planteados principalmente para comprobar si el tratamiento es viable, seguro y tolerable, y para obtener una primera idea de si puede tener algún efecto clínico prometedor. En este marco, el ensayo CANBiS-AD (*CANnabidiol for Behavioural Symptoms in Alzheimer's Disease*) fue uno de los primeros estudios centrados en el uso de cannabidiol aislado en pacientes con enfermedad de Alzheimer y síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Se trató de un ensayo fase IIa, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. El CBD se administró por vía oral en cápsulas, aumentando la dosis de 200 mg al día hasta 600 mg al día durante 6 semanas³⁶.

Aunque el objetivo principal era valorar la factibilidad del estudio, la retención y la adherencia al tratamiento, también se recogieron variables secundarias relacionadas con la cognición y la sintomatología neuropsiquiátrica mediante escalas como el SMMSE, que evalúa el estado cognitivo global en demencias avanzadas³⁷; el ACE-III, que explora atención, memoria, fluencia verbal, lenguaje y habilidades visuoespaciales³⁸; y el HLVT, que valora el aprendizaje y recuerdo verbal. Por otro lado, el NPI-C mide síntomas neuropsiquiátricos de la demencia, mientras que la CMAI se centra específicamente en la agitación y la agresividad³⁶. El estudio estaba diseñado para incluir 40 participantes, pero finalmente solo 15 pacientes recibieron tratamiento y completaron el ensayo, tras haberse reclutado 22 y aleatorizado 16. Aun así, la retención y la adherencia fueron altas, por lo que se consiguió completar la recogida de datos en todos los pacientes tratados. No obstante, el propio informe deja claro que, al tratarse de

un estudio piloto, el análisis de las variables secundarias fue solo descriptivo y no permitió hacer comparaciones estadísticamente concluyentes entre grupos. Incluso así, el ensayo permitió registrar cambios en aspectos clínicos relevantes del Alzheimer, como la cognición, la agitación, los síntomas neuropsiquiátricos, la funcionalidad y la calidad de vida³⁶.

De forma complementaria, también se ha analizado el ensayo STAND (*Sativex for the Treatment of Agitation in Dementia*), un estudio fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes institucionalizados con enfermedad de Alzheimer y agitación o agresividad clínicamente significativas. Conviene señalar que este ensayo no estudió CBD aislado, sino Sativex, un spray oromucosal compuesto por THC y CBD en proporción 1:1, por lo que aporta un contexto clínico complementario sobre cannabinoides en Alzheimer. La intervención tuvo una duración de 4 semanas con una pauta de titulación de hasta 4 pulverizaciones diarias, equivalentes a 10,8 mg de THC y 10 mg de CBD al día. El estudio incluyó finalmente 29 participantes aleatorizados, frente a los 60 inicialmente previstos³⁹.

Como variables clínicas principales de interés neuropsiquiátrico se emplearon la Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) y el Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home (NPI-NH), midiendo principalmente la agitación y los síntomas neuropsiquiátricos. Además de otras medidas secundarias, como el SMMSE, y otras³⁹.

En cuanto a los resultados observados, las puntuaciones de agitación medidas mediante CMAI descendieron en ambos grupos entre el inicio y la semana 4, sin embargo, en el análisis ajustado no se observó una asociación clara entre el tratamiento y la reducción de la agitación. En relación con los síntomas neuropsiquiátricos globales, la puntuación total de NPI-NH también disminuyó en ambos grupos entre el inicio y la semana 4, incluso descendió hasta la semana 8. No obstante, el análisis ajustado volvió a mostrar ausencia de una asociación clara entre el tratamiento y la gravedad de los síntomas neuropsiquiátricos. En cuanto a la evaluación cognitiva, el SMMSE apenas pudo analizarse, ya que prácticamente no se obtuvieron respuestas válidas³⁹.

Efecto del CBD sobre mecanismos neuropatológicos de la EA

Modulación de la neuro-inflamación y polarización de la glía mediante el uso de CBD

La neuro-inflamación crónica es un factor determinante en la progresión de la EA, caracterizada por una cascada inflamatoria que compromete la integridad sináptica e induce la apoptosis neuronal. Los estudios analizados tratan de probar el efecto del CBD sobre la reactividad glial y sobre el perfil de citoquinas inflamatorias.

El análisis histológico y molecular permite observar cómo el CBD interviene en la respuesta de las células de soporte del sistema nervioso. Chen et al. (2023) midieron mediante técnicas de inmunofluorescencia la expresión del marcador Iba1 en secciones de hipocampo y corteza, proteína de unión al calcio expresada específicamente por la microglía y cuya sobreexpresión es un indicador fiable de la activación y migración microglial hacia los focos de degeneración³³. Se observó un aumento significativo de Iba1 y, de esta manera, demostraron que la exposición al péptido A β induce una marcada activación de la microglía, la cual fue mitigada significativamente tras la administración de CBD³³. Estos hallazgos se complementaron con la secuenciación de ARN midiendo la expresión de TNF- α , que es el principal mediador proinflamatorio, y la expresión de MCP-1, que es la quimiocina responsable del reclutamiento y agregación de la glía en torno a las placas amiloide. Se observó que los ratones tratados mostraron una reducción en los niveles de ARNm de estos agentes quimiotácticos y proinflamatorios.

De acuerdo con esto, Raïch et al. (2025) profundizaron en la dinámica funcional de la microglía. Utilizando inmunohistoquímica en modelos 5xFAD, midieron la expresión del marcador Iba1 y utilizaron el marcador de astrogliá reactiva GFAP. Observaron que el CBD no solo reduce la activación glial general, medida por estos marcadores, sino que promueve un cambio en su estado funcional⁴⁰.

Para comprender la relevancia de estos hallazgos, es necesario considerar la plasticidad funcional de la microglía, la cual puede oscilar entre dos estados

denominados fenotipos. El fenotipo M1, o de activación clásica, se asocia a una respuesta proinflamatoria aumentada ante la presencia de placas A β , liberando mediadores citotóxicos como el TNF- α que comprometen la viabilidad neuronal³³. Por el contrario, el fenotipo M2, o de activación alternativa, desempeña un papel neuro-protector, orientado a la resolución de la inflamación y la secreción de factores reparadores e IL-10^{35,40}. En la enfermedad de Alzheimer, existe un desequilibrio patológico que cronifica el estado M1. Los resultados de estudio de Raïch et al indican que el CBD aumenta la polarización microglial hacia el fenotipo neuro protector M2, confirmado por el aumento del marcador Arginasa I, y reduce el fenotipo proinflamatorio M1, identificado por la disminución de iNOS⁴⁰. Asimismo, este estudio destacó que el CBD favorece la expresión de Olig2, sugiriendo un aumento en los precursores de oligodendrocitos responsables de la mielinización⁴⁰, aunque este efecto no se replicó de forma idéntica en cultivos aislados de hipocampo.

Según las mediciones de Toledano y Akirav (2025) en las regiones CA1 y el Giro Dentado (DG) del hipocampo, el tratamiento crónico con CBD redujo la expresión génica de mediadores clave como el TNF- α y el factor de transcripción NF- κ B1, un factor de transcripción crítico que actúa como regulador de la respuesta inmune cuya activación induce la síntesis de múltiples citoquinas proinflamatorias en el hipocampo ante el daño inducido por la EA³⁵. Estos mediadores se encontraban elevados en el modelo experimental de Alzheimer esporádico inducido por la administración de estreptozotocina (STZ). También se evaluaron otros marcadores neuro-inflamatorios, observando curiosamente, que la reducción de la citoquina proinflamatoria IL-1 β fue significativa en la región CA1, pero no en el DG, mientras que otros marcadores como la IL-6 no mostraron variaciones relevantes³⁵.

Finalmente, el análisis de cultivos microgliales realizado por Raïch et al. (2025) refuerza esta capacidad inmunomoduladora. El CBD no solo contrarrestó el incremento de la citoquina proinflamatoria IL-1 β observado en los ratones con EA, sino que fue capaz de elevar los niveles de IL-10, una citoquina con funciones antiinflamatorias, tanto en sujetos sanos como en sujetos con patología. Estos datos sugieren que el mecanismo de acción del CBD implica

una reprogramación de la respuesta inmune innata del cerebro hacia un estado de homeostasis y reparación⁴⁰.

Mitigación de la citotoxicidad inducida y mejora de la viabilidad celular

Un objetivo crítico en la búsqueda de terapias para la EA es la identificación de compuestos que no solo reduzcan marcadores patológicos, sino que aumenten la tasa de supervivencia neuronal ante estímulos tóxicos. Los estudios *in vitro* analizados trataron de aportar evidencia sobre el papel del CBD como agente citoprotector.

El estudio de Chen et al. (2023) utilizó la línea celular SH-SY5Y, un modelo derivado de neuroblastoma humano ampliamente aceptado en neurobiología por su capacidad de diferenciar hacia fenotipos neuronales. Para evaluar la eficacia del CBD, las células fueron expuestas a la toxicidad del péptido A β .

La viabilidad celular se cuantificó mediante el ensayo MTT, una técnica colorimétrica que mide la actividad metabólica mitocondrial; una reducción en la señal de MTT indica muerte o daño celular severo. Los resultados revelaron que la exposición al amiloide redujo drásticamente la viabilidad de las células. Sin embargo, el tratamiento con CBD mitigó significativamente esta citotoxicidad³³. Es notable que el efecto mostró una clara dependencia de la dosis en el rango de 0,25 a 5 M, lo que sugiere que incluso en concentraciones bajas, el CBD es capaz de rescatar a las células del colapso metabólico inducido por el amiloide³³.

Complementando estos hallazgos, Raïch et al. (2025) emplearon cultivos primarios de neuronas hipocámpales y corticales, proporcionando un modelo más cercano a la fisiología cerebral que las líneas celulares inmortales de Chen et al. En estos cultivos, la aplicación de A β indujo una muerte neuronal cercana al 45%⁴⁰. La administración de CBD logró revertir este proceso, incrementando significativamente la supervivencia de las neuronas en comparación con los grupos tratados únicamente con vehículo⁴⁰.

Además, el estudio exploró si esta protección era específica contra el amiloide o si se extendía a otros mecanismos de daño neuronal, como la excitotoxicidad. Para ello, se utilizó N-metil-D-aspartato (NMDA), un agonista que, en exceso,

sobre estimula los receptores de glutamato provocando la entrada masiva de calcio y la muerte celular⁴⁰. Los resultados fueron reveladores, ya que el NMDA provocó la muerte de aproximadamente el 40% de las neuronas, un efecto que fue contrarrestado de manera efectiva por el CBD⁴⁰. Este hallazgo es fundamental, ya que demuestra que la capacidad neuro-protectora del CBD es multifacética, porque no solo protege a la unidad funcional del cerebro del daño estructural por proteínas mal plegadas (A β), sino también del desequilibrio neuroquímico (excitotoxicidad), interviniendo en los dos pilares fundamentales de la neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer⁴⁰.

Preservación de la integridad sináptica, plasticidad neuronal y factores neurotróficos

El deterioro cognitivo en la EA está íntimamente ligado a la pérdida de la densidad sináptica y a la interrupción de la comunicación neuronal. Las investigaciones analizadas tratan de comprobar cómo afecta el CBD a la degradación de estas estructuras y a su entorno bioquímico^{33,35,40}.

El estudio de Chen et al. (2023) realizó un análisis exhaustivo mediante PCR cuantitativa y secuenciación de ADN para evaluar el impacto del CBD en la expresión génica cortical. La exposición al péptido A β indujo una reducción crítica en los niveles de ARNm de proteínas que constituyen la base de la plasticidad sináptica. Entre ellas, destacan las subunidades GluA1 y GluA2 de los receptores AMPA, esenciales para la transmisión excitatoria rápida, y la quinasa CamKII-alpha, mediadora fundamental de la potenciación a largo plazo³³.

Asimismo, se observó que la patología amiloide compromete la expresión de la sinaptofisina (SYP) y de la proteína de densidad postsináptica DLG4 (o PSD-95), marcadores estructurales de la sinapsis. El tratamiento con CBD demostró una capacidad robusta para contrarrestar esta disminución, restaurando los niveles de estos transcritos³³.

Otro hallazgo clave en el trabajo de Chen et al. (2023) es la regulación al alza de los factores neurotróficos BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) y GDNF (*Glial Cell-Derived Neurotrophic Factor*). Estas proteínas son vitales para la

supervivencia neuronal y la diferenciación celular³³. Mientras que la presencia de A β inhibe su expresión, lo que conduce a una muerte neuronal progresiva, la administración de CBD elevó significativamente sus niveles de ARNm³³.

A nivel estructural y morfológico, Raïch et al. (2025) aportaron evidencia mediante el uso de inmunocitoquímica en cultivos primarios de neuronas corticales e hipocámpales. Este modelo *in vitro* permitió observar de forma aislada cómo el estrés provocado por la agregación de proteínas afecta a la formación de neuritas. Los resultados demostraron que las proteínas A β , Tau y pTau (tau fosforilada) provocan una retracción severa de las prolongaciones neuronales, destruyendo la red comunicativa⁴⁰.

No obstante, el tratamiento conjunto con CBD revirtió estos daños, manteniendo la arborización neuronal frente a la toxicidad del amiloide y la proteína Tau fosforilada⁴⁰. Es importante mencionar que este efecto protector mostró cierta especificidad, ya que el CBD no logró revertir la pérdida de neuritas inducida por la alfa-sinucleína. Esta proteína, aunque está asociada a la neurodegeneración, es el componente principal de los cuerpos de Lewy en patologías como la enfermedad de Parkinson y no es el marcador primario del Alzheimer. Incluir la alfa-sinucleína en este diseño experimental permite comprobar que el potencial terapéutico del CBD es selectivo y eficaz frente a las proteopatías específicas de la EA (amiloide y tau), pero que su mecanismo de rescate estructural no se extienda a todos los tipos de agregados proteicos del sistema nervioso⁴⁰.

Complementando estos hallazgos, Toledano y Akirav (2025) que utilizaron un modelo de rata con EA inducida por STZ, el cual mimetiza los déficits de insulina cerebral y el aumento de la toxicidad proteica, observaron que la inducción de la enfermedad mediante STZ incrementaba los niveles de ARNm de TREM2 y APOE ϵ 4 en el hipocampo³⁵. TREM2 (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2*) es un receptor fundamental para la supervivencia de la microglía y su capacidad de fagocitar (limpiar) las placas de amiloide; su desequilibrio impide que el cerebro elimine los detritos tóxicos adecuadamente. Por su parte, la APOE ϵ 4 (*Apolipoproteína E*) es el principal factor de riesgo genético para la EA,

estando involucrada en el transporte de lípidos y en la agregación del amiloide. El tratamiento crónico con CBD normalizó la expresión de estos marcadores³⁵.

Modulación de la proteopatía: Inhibición de la agregación y el transporte axonal de AB y proteína Tau

La acumulación de proteínas es el evento característico central de la EA. El depósito de placas de A β y la formación de ovillos neurofibrilares de pTau desencadenan la neurodegeneración^{7,8}. Los estudios analizados abordan la eficacia del CBD contra estas proteínas analizando su efecto a tres niveles: la carga proteica, la agregación y la propagación entre neuronas.

En la investigación de Toledano y Akirav (2025), se utilizó un modelo de rata con EA inducida por STZ. Se pudo comprobar que en este modelo existía un incremento de A β y de pTau en las regiones CA1 y DG hipocampales, que se redujeron de forma significativa tras el tratamiento crónico con CBD³⁵.

Por otro lado, el trabajo de Alali et al. (2021) fue fundamental para entender el mecanismo de acción directo del CBD sobre las alteraciones asociadas a la proteína Tau. En condiciones patológicas, esta proteína sufre un cambio en su conformación, pasando de una estructura flexible y soluble a una organización altamente ordenada y rígida conocida como lámina beta, la cual es la responsable de que las proteínas se apilen unas sobre otras formando el agregado característico de la EA⁴¹. Mediante el uso de Tioflavina-T (ThT), un colorante que emite fluorescencia al unirse a las láminas beta de las fibras amiloides, se demostró que el CBD disminuye la señal fluorescente de forma proporcional a su concentración. Esto indica una interrupción directa en la formación de fibrillas de Tau⁴¹.

Más allá de la simple inhibición del cambio de conformación, el estudio analizó otros cambios estructurales. Como se ha explicado la proteína Tau suele transitar de una forma soluble a una estructura rígida y patológica. Se observó que el CBD también interactúa con la proteína Tau nativa, induciendo un cambio conformacional que le confiere mayor rigidez. Esta estabilización de la proteína en su forma nativa impide que inductores externos, como la heparina, logren

"desplegarla" para formar agregados⁴¹. En resumen, el CBD actúa como una chaperona química que mantiene a la proteína Tau en un estado no patológico.

Raich et al. (2025) empleó dispositivos microfluídicos de última generación para separar cuerpos neuronales corticales de los hipocampales, permitiendo únicamente el contacto a través de los axones, analizando el transporte de estas proteínas. Con esta aproximación se quiso comprobar la posible capacidad del CBD para frenar la propagación de la enfermedad.

Se comprobó que los agregados de A β y Tau son transportados de forma activa a través de los axones, propagando la patología de unas neuronas a otras. El tratamiento con CBD redujo drásticamente este transporte, actuando como una barrera que limita la expansión de la proteína por los circuitos neuronales⁴⁰. En cuanto al impacto sobre pTau, la proteína Tau fosforilada, que es especialmente tóxica, mostró una reducción de transporte muy marcada bajo la influencia del CBD⁴⁰.

Además, se pudo observar especificidad de control ya que, para validar estos resultados, se utilizó la alfa-sinucleína. Se observó que esta proteína apenas se transportaba en este sistema y que el CBD no alteraba su comportamiento⁴⁰.

Finalmente, en la Tabla 1 se recogen los principales aspectos de los artículos que se han incluido y revisado en el apartado de resultados.

Tabla 1. Resumen de los artículos incluidos en resultados

Estudio	Aproximación empleada	Diseño metodológico	Objetivos planteados	Resultados obtenidos
Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration Chen et al. (2023)	Modelo in vitro en células SH-SY5Y y modelo in vivo en ratones C57BL/6	Estudio experimental preclínico con grupo control, grupo A β y grupo A β + CBD; tratamiento con CBD por vía intragástrica y evaluación mediante viabilidad celular, pruebas cognitivas, inmunofluorescencia y RNA-seq.	Evaluar la eficacia terapéutica del CBD en Alzheimer y aclarar sus mecanismos sobre neuro-inflamación, daño neuronal, plasticidad sináptica y función cognitiva.	El CBD redujo la citotoxicidad inducida por A β , mejoró el rendimiento cognitivo, aumentó marcadores neurotróficos, disminuyó la activación glial y redujo genes y vías relacionados con la neuro-inflamación.
Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function Raich et al. (2025)	Modelos in vitro e in vivo: neuronas y microglía primarias, ratón 5xFAD.	Estudio preclínico con tratamiento con CBD; análisis de viabilidad, agregación y transporte axonal de A β /Tau/pTau, polarización glial y memoria espacial.	Evaluar el efecto multifacético del CBD sobre la patología de Alzheimer y su impacto en la función cognitiva.	El CBD redujo A β /Tau/pTau, disminuyó neuroinflamación, favoreció el fenotipo microglial M2 y mejoró la memoria en los modelos animales.
Cannabidiol prevents cognitive and social deficits in a male rat model of Alzheimer's disease through CB1 activation and inflammation modulation Toledano. R, Akirav I (2025)	Modelo in vivo en ratas macho con Alzheimer inducido por STZ intracerebroventricular.	Estudio preclínico con tratamiento crónico con CBD, evaluación de memoria espacial, reconocimiento y sociabilidad, además de análisis de A β , p-Tau, marcadores inflamatorios y receptores CB1/CB2.	Evaluar si el CBD previene déficits cognitivos y sociales y aclarar si su efecto depende de CB1 y la modulación de la inflamación.	El CBD mejoró el rendimiento cognitivo y social, redujo A β , p-Tau y marcadores proinflamatorios.
Effect of long-term cannabidiol on learning and anxiety in a female Alzheimer's disease mouse model	Modelo in vivo en ratones hembra APPxPS1 con administración oral crónica de CBD.	Estudio de larga duración con evaluación de aprendizaje, memoria Y ansiedad mediante condicionamiento al miedo, cheeseboard, EPM y NORT.	Determinar si el CBD a largo plazo previene déficits cognitivos y de ansiedad en ratones hembra con Alzheimer.	El CBD mejoró el aprendizaje espacial en APPxPS1 hembra, redujo el freezing ante la señal de miedo y aumentó

Chesworth R. et al. (2022)				la locomoción en el EPM, pero no mejoró la memoria de recuerdo ni la ansiedad.
Cannabidiol inhibits tau aggregation in vitro Alali S. et al. (2021)	Estudio in vitro con tau humana recombinante 1N/4R e inducción de agregación por heparina.	Análisis bioquímico e in silico mediante ThT, AFM, fluorescencia de apagamiento, para estudiar la interacción CBD-tau.	Determinar si el CBD inhibe la agregación de tau.	El CBD redujo la formación de fibrillas de tau, estabilizó estructuras menos agregadas, mostró unión espontánea 1:1 con tau.
Clinical Study Report CLINICAL STUDY REPORT CANBiS-AD	Ensayo clínico en humanos fase IIa, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con Alzheimer y BPSD.	Estudio de factibilidad en un solo centro; CBD oral en cápsulas de 200–600 mg/día durante 6 semanas frente a placebo, con seguimiento de seguridad, adherencia, retención y variables clínicas.	Evaluar la viabilidad de un futuro ECA de mayor tamaño y determinar si el CBD añadido al tratamiento habitual es seguro, tolerable y potencialmente útil para aliviar síntomas conductuales y psicológicos de la demencia.	La retención fue del 94% y la adherencia del 100%, sin nuevas señales de seguridad, por lo que el CBD fue bien aceptado, seguro y tolerado, aunque el estudio no estaba potenciado para demostrar eficacia clínica concluyente.
Clinical Study Report STAND trial CLINICAL STUDY REPORT Sativex for the Treatment of Agitation in Dementia ('STAND trial')	Ensayo clínico en humanos fase II, aleatorizado, doble ciego, paralelo y controlado con placebo con Sativex en Alzheimer.	Estudio de factibilidad en residencias con participantes randomizados; intervención oromucosal de THC/CBD 1:1 durante 4 semanas y seguimiento hasta 8 semanas, con evaluación de seguridad, adherencia y síntomas neuropsiquiátricos.	Determinar la viabilidad, seguridad y tolerabilidad de Sativex para agitación y agresividad en demencia por Alzheimer, y estimar un posible tamaño de efecto para un futuro ECA.	La retención y la adherencia fueron del 100%; hubo pocos eventos adversos, todos leves o no relacionados, y no se observó una asociación clara con mejoría en los desenlaces neuropsiquiátricos secundarios.

DISCUSIÓN

La recuperación de la función cognitiva en ratones es un posible indicador de la eficacia neuro-protectora en cualquier estudio sobre la EA. Los resultados analizados sugieren que el CBD posee una capacidad notable para revertir déficits de memoria espacial y de reconocimiento en el modelo animal, aunque la consistencia de estos hallazgos depende de variables metodológicas.

Los hallazgos en el laberinto de Morris y en el test NORT coinciden en señalar que el CBD rescata la memoria a largo plazo en el modelo animal^{33,40}. Esta recuperación sugiere que el fitocannabinoide no solo actúa de forma sintomática, sino que puede proteger la plasticidad sináptica necesaria para la consolidación de recuerdos. Es particularmente relevante el resultado en el modelo 5xFAD de Raïch⁴⁰, donde el CBD fue capaz de revertir el deterioro en un entorno de patología amiloide muy agresiva, lo que subraya su potencial en fases avanzadas del daño neuronal. Además, es fundamental destacar que la mejora cognitiva observada en el modelo animal no se debe a un efecto estimulante inespecífico, ya que los resultados en campo abierto confirman que el CBD no altera la locomoción basal³⁵. Por tanto, podemos afirmar que el beneficio se centra exclusivamente en el rescate de los procesos de memoria y aprendizaje, mostrando al CBD como un agente neuromodulador selectivo y seguro que no interfiere con la actividad motora del individuo

Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados de Chesworth et al. (2022) introduce un interrogante sobre la biodisponibilidad. La falta de efectos significativos mediante la administración oral en ratones APPxPS1 comprueba que esta vía podría no alcanzar las concentraciones cerebrales suficientes para frenar la neurodegeneración en modelos de alta carga proteica³⁴.

Trasladándolo a humanos, la evidencia clínica disponible sobre el uso de cannabinoides en la EA sigue siendo limitada y procede principalmente de ensayos tipo II, donde la seguridad y la tolerabilidad del tratamiento son más evidentes que su eficacia clínica. El ensayo CANBiS-AD muestra que el CBD aislado puede administrarse de forma oral, segura y bien tolerada, en pacientes

con Alzheimer y síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. También demuestra cambios en variables relacionadas con la cognición, la agitación, la sintomatología neuropsiquiátrica, la funcionalidad y la calidad de vida. Aunque el tamaño muestral es muy reducido y el análisis solo descriptivo, sugiere que el CBD podría tener cierto impacto sobre la expresión clínica de la sintomatología, pero no que se pueda establecer una relación causal clara con el tratamiento.

En una línea similar, el ensayo STAND con Sativex, muestra una reducción de la agitación y de los síntomas neuro-psíquicos, pero sin poder asociarlo de manera significativa al tratamiento, por lo no podemos afirmar que reduzca la sintomatología.

Estas diferencias entre los ensayos realizados en modelos animales y los ensayos realizados en pacientes sugieren que, aunque el CBD demuestra una capacidad clara para revertir el deterioro cognitivo y preservar la plasticidad sináptica en ratones, en pacientes su efecto principal se manifiesta más como una modulación de la sintomatología conductual y de la calidad de vida que como una mejora cognitiva nítida. Este desajuste puede deberse tanto a la mayor complejidad clínica de los pacientes (etapa avanzada de la enfermedad, comorbilidades, politerapia y entorno institucional), como a limitaciones metodológicas, incluyendo la administración oral con biodisponibilidad variable o incluso el tamaño muestral reducido. En conjunto, esto indica que los mecanismos neuro-protectores y pro-cognitivos descritos en el modelo animal sí se mantienen en humanos, aunque se expresen de forma más sutil y menos directamente medible mediante las escalas actuales. Todo ello refuerza la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, con un tamaño muestral adecuado, duración prolongada y que consideren biomarcadores específicos de la EA.

La progresión de la EA guarda una estrecha relación con la neuro-inflamación. En este sentido, los resultados analizados apuntan a que el CBD sería capaz de regular el sistema inmune cerebral. La reducción del marcador Iba1, observada en varios de los estudios analizados, es fundamental porque indica que el CBD modula la activación de la microglía^{33,40}, evitando que estas células migren y se

amontonen de forma agresiva en torno a las placas de amiloide. Este efecto se complementa con la disminución de la quimiocina MCP-1, lo que implica que el CBD corta la "llamada" química que atrae a más células inflamatorias al foco del daño, reduciendo así la toxicidad ambiental en el tejido neuronal.

Lo más relevante de estos hallazgos es la capacidad del CBD para inducir un cambio en el fenotipo microglial. Mientras que en la EA la microglía suele quedar atrapada en el estado proinflamatorio M1, los resultados confirman que el CBD promueve la transición hacia el fenotipo neuro-protector M2⁴⁰. Este cambio, identificado por el aumento de Arginasa I y la reducción de iNOS, permite que las células pasen de dañar el entorno a trabajar en la reparación del tejido y el mantenimiento de la homeostasis. Además, esta modulación se ve reforzada por la capacidad del CBD para elevar los niveles de IL-10, una citoquina antiinflamatoria clave, incluso en sujetos sanos, lo que fortalece su papel como agente inmunomodulador preventivo y terapéutico.

Asimismo, se ha demostrado que el CBD reduce la expresión del factor de transcripción NF- κ B³⁵ y bloquea la síntesis de múltiples citoquinas proinflamatorias como el TNF- α . Es interesante destacar que, aunque este efecto es significativo, presenta variaciones regionales, como la reducción de IL-1 β detectada en la zona CA1, pero no en el GD. Esta variabilidad indica que la respuesta al CBD puede depender de la sensibilidad de cada área hipocampal o del tiempo de exposición al tratamiento, aunque en conjunto, todos los estudios coinciden en que el CBD transforma un entorno cerebral inflamatorio en uno orientado a la supervivencia.

Más allá de la función antiinflamatoria comentada, la capacidad del CBD para aumentar la supervivencia neuronal ante estímulos tóxicos refuerza su papel como agente neuro-protector. Los resultados obtenidos mediante el ensayo MTT son muy significativos, ya que demuestran que el CBD previene el colapso metabólico de las mitocondrias en células de origen humano expuestas al amiloide³³. Que este efecto se observe a concentraciones tan bajas (desde 0,25 M) es un indicador de la potencia del compuesto para rescatar neuronas que ya están bajo estrés proteotóxico. Al proteger la función mitocondrial, el CBD está

asegurando que la neurona mantenga su fuente de energía, lo cual es el primer paso para evitar la cascada de muerte celular, convirtiendo al CBD en buen agente neuro-protector.

Por otro lado, la investigación utilizando cultivos primarios refleja mejor lo que ocurre en un cerebro real, donde observamos que el CBD logra revertir una tasa de mortalidad tan alta como el 45% causada por el péptido AB⁴⁰. Esto confirma su eficacia en un entorno de toxicidad aguda. Junto a esto, lo que realmente hay que destacar es el hallazgo sobre la excitotoxicidad por NMDA, que el CBD sería capaz de frenar ⁴⁰.

Paralelamente, la preservación de la arquitectura neuronal y de los factores de crecimiento es lo que permite que el rescate celular se traduzca en una mejora cognitiva real. Los resultados sobre la restauración de los receptores AMPA (GluA1 y GluA2) y la quinasa CamKII-alfa son determinantes, ya que estas moléculas son el motor de la comunicación entre neuronas. Si el amiloide reduce estos marcadores, la sinapsis se vuelve "muda", lo que explica la pérdida de memoria. Al recuperar estos niveles de ARNm, el CBD no solo mantiene vivas las neuronas, sino que asegura que sigan siendo funcionales y capaces de generar potenciación a largo plazo. Esta recuperación de la maquinaria sináptica, sumada a la restauración de proteínas estructurales como la sinaptofisina y PSD-95, sugiere que el CBD actúa como un estabilizador de la red de comunicación cerebral.

Un punto de gran relevancia en esta discusión es el aumento de los factores neurotróficos BDNF y GDNF. En un cerebro con Alzheimer, la falta de estos acelera la muerte neuronal y frena cualquier intento de autorreparación. El hecho de que el CBD eleve sus niveles³³, abre una puerta a la esperanza de que el tratamiento no solo sea neuro-protector, sino que pueda favorecer la neurogénesis o la plasticidad compensatoria. Esto se alinea perfectamente con las observaciones de Raïch et al. (2025), donde se ve físicamente cómo el CBD evita la retracción de las neuritas⁴⁰. Que el CBD proteja la arborización frente a la toxicidad de A β y Tau, pero no contra la alfa-sinucleína, es un hallazgo muy

valioso para este trabajo dado que apunta a que el CBD tiene una afinidad específica por las alteraciones neuropatológicas asociadas a la EA.

Cabe añadir que, la normalización de marcadores como TREM2 y APOEε4³⁵ completa esta visión terapéutica. El CBD parece ayudar a que la microglía sea más eficiente eliminando detritos mediante TREM2 y reduciendo el riesgo asociado a APOE, creando un entorno menos hostil para las neuronas.

Por último, la intervención sobre la cinética de agregación y la propagación de las proteínas y Tau constituye el nivel más profundo de la acción terapéutica del CBD. Los resultados en el modelo de STZ confirman que su administración crónica se traduce en una reducción real de la carga proteica en el hipocampo³⁵. Sin embargo, para entender por qué ocurre esto, es necesario observar la interacción molecular. El descubrimiento de que el CBD actúa sobre la conformación de la proteína Tau⁴¹ es de gran relevancia para este trabajo. Al estabilizar la proteína en su forma nativa y aumentar su rigidez, el CBD impide que esta se despliegue y adopte la estructura de lámina beta, que es la pieza básica para la formación de los agregados tóxicos. En este sentido, podemos considerar al CBD como una chaperona química, una molécula que escolta a las proteínas para asegurar que mantengan su forma funcional y no se conviertan en detritos patológicos.

Por otro lado, la EA no es un evento estático, sino que se propaga por el cerebro siguiendo redes neuronales. La utilización de dispositivos microfluídicos aporta una evidencia visual y física de que el CBD es capaz de frenar este "contagio" interneuronal⁴⁰. El hecho de que el tratamiento reduzca drásticamente el transporte axonal de Aβ y, sobre todo, de la Tau fosforilada (pTau)⁴⁰, sugiere que el CBD actúa como una barrera biológica que confina la patología. Si la pTau no puede viajar de la corteza al hipocampo, la neurodegeneración se ralentiza, permitiendo que los mecanismos de reparación celular, como el fenotipo microglial M2 discutido anteriormente, tengan tiempo de actuar.

Es fundamental resaltar la especificidad de este mecanismo, ya que, al igual que ocurría con la preservación de las neuritas⁴⁰, el CBD no mostró efectos significativos sobre el transporte de la alfa-sinucleína⁴⁰. Esta selectividad, de

nuevo, refuerza la idea de que el CBD interactúa de forma dirigida con las dianas moleculares de la EA y no mediante un efecto genérico sobre el transporte celular.

En conjunto, estos hallazgos cierran el círculo terapéutico del CBD: el compuesto no solo protege a la neurona del entorno inflamatorio y mejora su viabilidad, sino que interviene directamente en el origen del daño, bloqueando la formación y la expansión de las proteínas que definen la EA.



CONCLUSIONES

1. El tratamiento con CBD ha demostrado una capacidad significativa para mitigar los déficits de aprendizaje y memoria espacial en modelos animales de Alzheimer.
2. En humanos, los ensayos con CBD, solo o combinado con THC, muestran una buena seguridad y cierta modulación de la agitación y la sintomatología, pero no un impacto claro en la cognición.
3. El CBD actúa como un potente agente inmunomodulador al reducir la activación crónica de la microglía y la astrogía, así como la expresión de mediadores proinflamatorios clave como el TNF-alfa. Este efecto se asocia con la reprogramación funcional hacia fenotipos neuro-protectores que favorecen la homeostasis cerebral.
4. La administración de CBD incrementa de forma dosis dependiente la viabilidad de las neuronas frente a la toxicidad del péptido β -amiloide y los procesos de excitotoxicidad inducidos por NMDA.
5. El CBD no solo previene la muerte celular, sino que contribuye a mantener la integridad de los circuitos neuronales al modular procesos de neuro-inflamación y estrés oxidativo.
6. La eficacia del CBD observada varía según la vía de administración y el modelo de estudio, destacando que la biodisponibilidad es un factor a tener en cuenta.

BIBLIOGRAFIA

1. Alzheimer's Disease International.
https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/types-of-dementia/alzheimers-disease/?utm_source=chatgpt.com.
2. Alzheimer's Association. <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/what-is-alzheimers?>
3. Ozben, T. & Ozben, S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry* vol. 72 87–89 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001> (2019).
4. Gustavsson, A. *et al.* Global estimates on the number of persons across the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimer's and Dementia* **19**, 658–670 (2023).
5. Contador, I. *et al.* Charting Alzheimer's Disease and Dementia: Epidemiological Insights, Risk Factors and Prevention Pathways. *Journal of Clinical Medicine* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.3390/jcm13144100> (2024).
6. García González, C. & Giraldez, T. *Fisiopatología y Tratamiento En La Enfermedad de Alzheimer*.
7. Long, J. M. & Holtzman, D. M. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell* vol. 179 312–339 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001> (2019).
8. García-Morales, V. *et al.* Current understanding of the physiopathology, diagnosis and therapeutic approach to alzheimer's disease. *Biomedicines* vol. 9 Preprint at <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121910> (2021).
9. Confederación Española del Alzheimer. <https://www.ceafa.es/es/el-alzheimer/la-enfermedad-alzheimer>.
10. Guia_Demencias_2018.
11. Yi Ko, S. M. C. Lifestyle intervention to prevent Alzheimer's disease.
12. Martínez-López S, T. M. C.-V. S. *et al.* A systematic review of lifestyle-based interventions for managing Alzheimer's disease: Insights from randomized controlled trials . *Journal of Alzheimer's Disease* **102**, 943–966 (2024).
13. Pertwee, R. G. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *International Journal of Obesity* vol. 30 S13–S18 Preprint at <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803272> (2006).
14. Iuvone, T. *et al.* Neuroprotective effect of cannabidiol, a non-psychoactive component from *Cannabis sativa* , on β -amyloid-induced toxicity in PC12 cells. *J. Neurochem.* **89**, 134–141 (2004).
15. Vasincu, A. *et al.* Endocannabinoid Modulation in Neurodegenerative Diseases: In Pursuit of Certainty. *Biology* vol. 11 Preprint at <https://doi.org/10.3390/biology11030440> (2022).
16. Mucci, F. & Gracia, L. Fisiología humana. Un enfoque destinado a los profesionales de la salud. in *Fisiología humana. Un enfoque destinado a los profesionales de la salud* 492–499 (Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP), 2023).

17. *ACTUALIZACIÓN SOBRE EL POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES* Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides.
18. Radwan, M. M., Chandra, S., Gul, S. & ElSohly, M. A. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules* **26**, 2774 (2021).
19. Grotenhermen, F. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids*.
20. Legare, C. A., Raup-Konsavage, W. M. & Vrana, K. E. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *Pharmacology* **107**, 131–149 (2022).
21. Lu, H. C. & MacKie, K. An introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biological Psychiatry* vol. 79 516–525 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.07.028> (2016).
22. Pertwee, R. G. Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. *Br. J. Pharmacol.* **147**, (2006).
23. Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T. & Young, C. A. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* **65**, 812–819 (2005).
24. Tomida, I. *et al.* Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study. *J. Glaucoma* **15**, 349–353 (2006).
25. Izzo, A. A., Borrelli, F., Capasso, R., Di Marzo, V. & Mechoulam, R. Non-psychoactive plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb. *Trends Pharmacol. Sci.* **30**, 515–527 (2009).
26. Pertwee, R. G. The diverse CB₁ and CB₂ receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br. J. Pharmacol.* **153**, 199–215 (2008).
27. Navarro, G. *et al.* Cannabidiol skews biased agonism at cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors with smaller effect in CB₁-CB₂ heteroreceptor complexes. *Biochem. Pharmacol.* **157**, 148–158 (2018).
28. Swenson, K. Beyond the hype: a comprehensive exploration of CBD's biological impacts and mechanisms of action. *Journal of Cannabis Research* vol. 7 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s42238-025-00274-y> (2025).
29. Di Marzo, V. & Piscitelli, F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* **12**, 692–698 (2015).
30. Russo, E. B., Burnett, A., Hall, B. & Parker, K. K. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT_{1a} receptors. *Neurochem. Res.* **30**, 1037–1043 (2005).
31. Devinsky, O. *et al.* Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *New England Journal of Medicine* **376**, 2011–2020 (2017).
32. Huestis, M. A. *et al.* Cannabidiol Adverse Effects and Toxicity. *Curr. Neuropharmacol.* **17**, 974–989 (2019).
33. Chen, L. *et al.* Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *Cells* **12**, (2023).
34. Chesworth, R., Cheng, D., Staub, C. & Karl, T. Effect of long-term cannabidiol on learning and anxiety in a female Alzheimer's disease mouse model. *Front. Pharmacol.* **13**, (2022).

35. Toledano, R. S. & Akirav, I. Cannabidiol prevents cognitive and social deficits in a male rat model of Alzheimer's disease through CB1 activation and inflammation modulation. *Neuropsychopharmacology* **50**, 1916–1927 (2025).
36. *Clinical Study Report CLINICAL STUDY REPORT CANBiS-AD*.
37. Buiza, C. *et al.* Evaluación breve del estado cognitivo de la demencia en estadios avanzados: resultados preliminares de la validación española del Severe Mini-Mental State Examination. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **46**, 131–138 (2011).
38. Grupo de investigación en enfermedades neurológicas del hospital clínico San Carlos. Neuroclínico recursos sobre el Alzheimer.
39. *Clinical Study Report STAND Trial CLINICAL STUDY REPORT Sativex® for the Treatment of Agitation in Dementia ('STAND Trial')*.
40. Raïch, I. *et al.* Cannabidiol as a multifaceted therapeutic agent: mitigating Alzheimer's disease pathology and enhancing cognitive function. *Alzheimer's Research and Therapy* **17**, (2025).
41. Alali, S. *et al.* Cannabidiol inhibits tau aggregation in vitro. *Cells* **10**, (2021).

