



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CANNABIDIOL EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO POR USO DE CANNABIS

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autora: Sonsoles Saglar Yañez González

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 El cannabis y el trastorno por uso de cannabis	4
1.2 Neurobiología de los efectos psicoactivos del cannabis	7
1.3 Tratamiento del TUC: limitaciones e interés terapéutico del CBD ..	9
2. OBJETIVOS.....	12
2.1. Objetivo general	12
2.2. Objetivos específicos	12
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	13
4. RESULTADOS.....	17
4.1. Potencial terapéutico de la combinación THC:CBD	17
4.2. Potencial terapéutico del CBD.....	25
5. DISCUSIÓN	32
6. CONCLUSIONES.....	35
7. ANEXO: ABREVIATURAS	36
8. BIBLIOGRAFÍA.....	37

RESUMEN

En los últimos años se ha visto incrementado el consumo de cannabis tanto en personas jóvenes como en adultas, en buena parte debido al creciente número de países que están legalizando su uso. El trastorno por uso de cannabis (TUC) se puede desarrollar ante un consumo crónico de cannabis, para el cual actualmente no hay un abordaje terapéutico específico. Los enfoques farmacológicos actuales se centran en tratar los síntomas derivados del consumo agudo o la abstinencia. Recientemente, varios estudios han sugerido la posible utilidad del cannabidiol (CBD) para el abordaje del TUC debido a su interesante perfil farmacológico con efectos antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar la literatura disponible sobre el potencial terapéutico del CBD para el tratamiento del TUC, en monoterapia o combinado con THC.

Para la selección de las referencias bibliográficas que se han analizado se ha realizado la búsqueda en PubMed, el buscador científico que interroga a la base de datos Medline. Se parte de las palabras clave “cannabidiol”, “uso terapéutico” y “trastorno por consumo de cannabis”, seleccionando según diferentes criterios de inclusión y exclusión las publicaciones relacionadas con el tema. Además, para encontrar más información relevante para el trabajo se realiza otra búsqueda en la base de datos de registro de ensayos clínicos americana *clinicaltrials.gov*.

Los resultados obtenidos se organizan en dos bloques temáticos: 1) potencial terapéutico de la combinación THC:CBD, y 2) potencial terapéutico del CBD en monoterapia. Además, dentro de dichos bloques se comentan las referencias obtenidas cronológicamente.

Tras la realización del presente trabajo se puede concluir que el CBD es una herramienta potencialmente útil para pacientes con TUC que buscan tratamiento, ya que alivia los efectos negativos derivados del consumo de cannabis como la ansiedad o la psicosis, además del deseo de consumo o *craving*. Sin embargo, se necesitan más estudios para evidenciar qué mecanismos están implicados en los efectos del CBD y cómo se podría implementar en la clínica en monoterapia, ya que la mayoría de información se basa en la combinación THC:CBD.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 El cannabis y el trastorno por uso de cannabis

La planta *Cannabis sativa* (más conocida como marihuana) es una de las más antiguas y consumidas a nivel mundial. Existen 3 subespecies: indica, sativa y rudelaris, las cuales presentan diferentes porcentajes y composición en fitocannabinoides. La especie *Cannabis sativa* contiene más de 500 compuestos entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides o alcaloides, entre otros. Hasta la fecha, se han aislado y caracterizado 120 fitocannabinoides diferentes. Dos de ellos, el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) son de especial importancia. Desde hace décadas se viene modificando el genoma de la planta para así producir variedades de vida corta y con mayor porcentaje de THC, denominadas autoflorecientes o “sin semilla”. Posiblemente debido a la divulgación de las investigaciones sobre los cannabinoides, más recientemente han aparecido en el mercado plantas con alto contenido en CBD y bajo en THC. Estos dos compuestos son los mayoritarios presentes en la planta y tienen acciones neurofarmacológicas diferentes e incluso opuestas sobre el sistema endocannabinoide¹. Lo más importante a destacar, es su diferencia en el potencial adictivo que posee el THC y del cual carece el CBD.

Hoy en día, hay un número creciente de países donde se está legalizando el uso de cannabis para finalidades médicas o recreativas. Esto supone un riesgo para la salud pública ya que incrementa de forma significativa el número de personas que consumen cannabis exponiéndose así a los riesgos derivados de los efectos psicoactivos que conlleva la administración de los cannabinoides contenidos en la planta. Además, esta legalización genera una preocupante baja percepción de riesgo por parte de la población, que pasa a consumir la planta como un “remedio natural” y supuestamente inocuo para el tratamiento de diversas dolencias. De hecho, recientemente se ha visto incrementado su uso tanto en personas jóvenes (18 a 25 años) como en adultos (con más de 26 años), permaneciendo estable el consumo entre los adolescentes más jóvenes (12 a 17 años)². La exposición al cannabis en las diferentes edades produce diferentes efectos: el consumo durante la adolescencia se relaciona con una educación deficiente, abandono de los estudios y una disminución de la calidad de vida; en sujetos adultos el consumo se relaciona con diversos trastornos psiquiátricos o

con el desarrollo del trastorno por uso de cannabis (TUC), donde también intervienen factores genéticos y ambientales ³. Por otra parte, la concentración de THC presente en las distintas variedades de *Cannabis sativa* se correlaciona con el potencial psicoactivo del cannabis y condiciona la aparición en mayor o menor medida de los efectos psicoactivos negativos, principalmente de tipo psicótico y/o adictivo. Con el paso de los años, se ha cultivado de manera fraudulenta la planta del cannabis, aumentando así la concentración de THC (cifrada aproximadamente en el doble en los últimos 10 años). Esta concentración alta de THC produce un mayor perjuicio en los consumidores como, por ejemplo, una mayor probabilidad de sufrir eventos psicóticos y posible desarrollo de esquizofrenia.

El TUC se puede desarrollar ante un consumo crónico. Es necesario consumir cannabis, pero no suficiente para desarrollar TUC, ya que se debe a causas multifactoriales: factores medioambientales, psicológicos, biológicos y genéticos y su relación con el medio ambiente. De hecho, existen otros factores adicionales a la exposición a los efectos del consumo de cannabis que pueden influir en su desarrollo. El TUC es un término que describe el consumo de cannabis continuado a pesar del deterioro en el funcionamiento psicológico, físico o social en un período de 12 meses. No todos los consumidores desarrollan TUC, aproximadamente ocurre en un 10% de sujetos, siendo más probable si el consumo empieza a edades tempranas, es elevado y se hace con poco control. El TUC produce diferentes alteraciones causando síntomas fisiológicos, de comportamiento y cognitivos. Los diversos síntomas se agrupan en cinco apartados: ansiedad y/o inquietud, depresión y/o irritabilidad, insomnio y/o sueños extraños, síntomas físicos como temblores y la disminución del apetito. La depresión y la ansiedad suelen darse conjuntamente y muchas veces conlleva un consumo de otras drogas (tabaco, alcohol, etc.). El consumo repetido, que se mantiene aun padeciendo los problemas anteriormente mencionados, puede evolucionar hacia niveles de mayor gravedad.

En la **Tabla 1** se muestran los criterios para diagnosticar un trastorno por consumo de sustancias como el TUC, según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales en su 5ª edición (DSM-5). Según el número de

criterios que cumpla el paciente, el trastorno se puede clasificar como leve (hasta 3 criterios), moderado (entre 4 y 5 criterios) o severo (6 o más criterios).

<p>Control deficitario</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo de cannabis en grandes cantidades o durante un período más largo de lo previsto. ▪ Deseo persistente o esfuerzos fallidos para reducir o controlar el consumo de cannabis. ▪ Gran cantidad de tiempo dedicado a las actividades necesarias para obtener el cannabis, consumirlo o recuperarse de sus efectos. ▪ Fuerte deseo de consumir cannabis.
<p>Deterioro social</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ El consumo recurrente de cannabis provoca el incumplimiento de las obligaciones a realizar en el trabajo, el colegio o el hogar. ▪ Consumo continuo de cannabis a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos del cannabis. ▪ Se abandonan o reducen importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de cannabis.
<p>Consumo de riesgo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Consumo recurrente de cannabis en situaciones en las que es físicamente peligroso. ▪ El consumo de cannabis continúa a pesar del conocimiento de tener un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por el cannabis.
<p>Criterio farmacológico</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tolerancia. Necesidad de aumentar la dosis de cannabis para lograr la intoxicación o efecto deseado. Efecto notablemente disminuido con el uso continuo de la misma cantidad de cannabis. ▪ Abstinencia. Síndrome de abstinencia característico del cannabis. Consumir cannabis para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno por uso de cannabis conforme al DSM-5. Información extraída de Patel J, Marwaha R. Cannabis Use Disorder. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2020⁴.

1.2 Neurobiología de los efectos psicoactivos del cannabis

Los efectos derivados del consumo de cannabis se deben principalmente a la interacción del THC con el sistema endocannabinoide (SEC). Por lo tanto, es relevante describir con más detalle los componentes e implicaciones funcionales del SEC en relación con el potencial adictivo y psicoactivo del cannabis y los efectos que puede producir sobre aspectos emocionales o cognitivos.

El SEC está ampliamente distribuido en el sistema nervioso central (SNC) y juega un papel neuromodulador importante en el desarrollo cerebral, la plasticidad sináptica y la respuesta hacia las agresiones endógenas y ambientales. A pesar de que todavía no se conocen todas las implicaciones funcionales del SEC, se sabe que es importante en la regulación de diferentes procesos como el sueño, el estado de ánimo, el apetito, la percepción del dolor, la memoria, la reproducción y la fertilidad, entre muchos otros. El SEC está compuesto por receptores cannabinoideos tipo 1 (rCB1) y 2 (rCB2), sus ligandos endógenos y diferentes enzimas de síntesis y degradación de dichos ligandos.

Los receptores cannabinoideos CB1 y CB2 están acoplados a proteínas G y participan en la modulación fisiológica de multitud de funciones centrales y periféricas. El rCB1 se expresa fundamentalmente en el sistema nervioso central, alcanzando una mayor densidad en los ganglios basales, cerebelo y ciertas partes del hipocampo, y en menor cantidad en el hipotálamo, tallo cerebral y médula espinal. Al consumir cannabis, el THC actúa como agonista parcial del rCB1 y fruto de esta interacción se produce la mayor parte de los efectos psicoactivos negativos del cannabis (adicción, psicosis, trastornos de ansiedad, deterioro cognitivo, etc.). Por otro lado, el rCB2 se expresa principalmente en células del sistema inmune, viéndose implicado en la regulación de los procesos inflamatorios. También se encuentra en menor proporción en el SNC en condiciones normales, estando implicado en la regulación de las emociones o la cognición, además de tener un relevante papel neuroprotector.

Los ligandos endógenos son conocidos como endocannabinoideos (eCB) y son producidos por el propio organismo, destacando la N-araquidonil-etanolamida (o anandamida, AEA), que fue el primero en descubrirse, y el 2-

araquidonilglicerol (2-AG), siendo ambos los más abundantes. Además, también se están estudiando el éter del 2-araquidonilglicerol (éter de noladina), la araquidonil-etanolamina (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (NADA). Por otro lado, las enzimas más importantes son la amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH) que metaboliza la AEA, y la monoacilglicerol lipasa (MAGL) que degrada el 2-AG.⁵

Los cambios funcionales que produce el consumo de cannabis sobre el SEC tienen repercusión sobre otros sistemas de neurotransmisión (dado su carácter neuromodulador), siendo destacable los cambios que se producen en el sistema de recompensa dopaminérgico. Entre estos cambios, destaca el aumento de la liberación de dopamina en el sistema mesolímbico que tiene su origen en el área del tegmento ventral (VTA) y viaja hacia el núcleo accumbens (NAcc) (**Figura 1**). Este aumento de dopamina estaría inducido en parte por la activación del rCB1 ubicado en interneuronas GABAérgicas ubicadas en el VTA. Dicha activación estaría mediada por la liberación de eCB, o por la acción directa del THC y otros compuestos cannabinoides, y se relacionaría con el desarrollo de la adicción a cannabis.

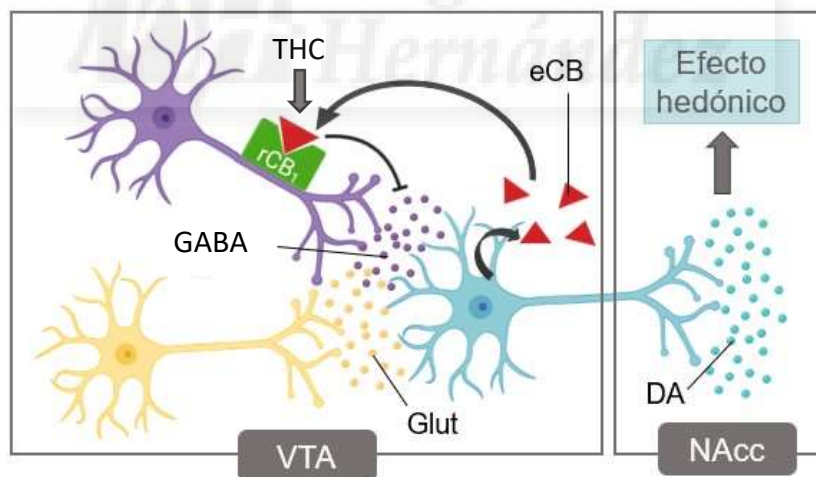


Figura 1. Regulación endocannabinoide del sistema de refuerzo. El efecto hedónico o placentero producido por la liberación de dopamina (DA) en el NAcc se encuentra regulado por un estímulo inhibitorio gabaérgico (morado) y un estímulo excitatorio glutamatergo (amarillo). La liberación de ligandos cannabinoides por parte de la neurona postsináptica (azul), o la presencia de THC, participa en el bloqueo de la liberación de GABA favoreciendo el refuerzo de la vía dopaminérgica mediado por glutamato (Glut)⁶.

1.3 Tratamiento del TUC: limitaciones e interés terapéutico del CBD

Aproximadamente el 10% de los consumidores de cannabis pasan a ser dependientes de este, pero sólo algunos pacientes buscan tratamiento cuando quieren dejar de consumir. Al cesar el consumo los sujetos padecen los síntomas de abstinencia, comúnmente conocido como “mono”, que suelen aparecer normalmente al día o a los dos días tras dejar de consumir y se pueden alargar en el tiempo desde 1 a 3 semanas⁷. Los factores que incitan más a los pacientes a la recaída son los problemas a la hora de dormir, que aparecen tras disminuir el consumo o directamente dejar de consumir. A pesar de la necesidad de encontrar un tratamiento efectivo para pacientes con TUC, no hay medicamentos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). Sin embargo, se han estado realizando estudios para encontrar nuevas farmacoterapias centradas en dos enfoques principales: atenuación de los síntomas de abstinencia de cannabis y reducción de los enfoques subjetivos y de refuerzo del cannabis. Hasta la fecha se han evaluado la utilidad terapéutica de los enfoques farmacológicos que se enumeran a continuación, orientados a modular los efectos reforzantes y el deseo de consumo de cannabis, al igual que los síntomas del síndrome de abstinencia:

- (a) Terapia sustitutiva con agonistas del rCB1. Se utiliza THC sintético como la Nabilona o el Dronabinol formulados para una vía de administración más segura (vía oral) que disminuya la abstinencia y el deseo de consumo. Estos fármacos demostraron eficacia en algunos estudios de laboratorio en humanos al reducir los síntomas de abstinencia. Sin embargo, la principal limitación de esta aproximación es el potencial de abuso y los efectos negativos asociados a la administración de un derivado sintético del THC.
- (b) Antagonistas del rCB1. Se han usado fármacos como el Rimonabant con el que se realizaron estudios en humanos sobre el consumo de cannabis y nicotina. Se demostró una disminución en los efectos fisiológicos agudos y un aumento en el abandono del hábito de fumar. Aun así, no se considera un tratamiento viable para TUC ya que puede producir efectos

psiquiátricos negativos desde el punto de vista emocional (trastornos de ansiedad, depresión e ideación suicida).

- (c) Litio. Estabilizador del ánimo que mostró eficacia en dos pequeños estudios clínicos abiertos. Sin embargo, en un ensayo aleatorizado reciente controlado con placebo no demostró ningún efecto terapéutico.
- (d) Neuromodulación de los circuitos cerebrales que intervienen en los síntomas de abstinencia. Se probó una amplia gama de fármacos como Lofexidina, Divalproex, Bupropión o Nefazodona y no se obtuvo resultados concluyentes. Se propusieron también estrategias farmacológicas similares para reducir los efectos de refuerzo y deseo de cannabis activando receptores cannabinoides o modulando otros sistemas neurotransmisores.

Es importante remarcar que la eficacia de los tratamientos farmacológicos puede requerir intervenciones psicosociales adicionales para mantener la motivación del paciente hacia la reducción o cese del consumo de cannabis. Estrategias psicoterapéuticas como la terapia de mejora motivacional (TMM), la terapia cognitivo conductual (TCC), la psicoterapia de apoyo expresivo (PAE), el manejo de contingencias (MC) y las intervenciones familiares y de sistemas presentan mayor evidencia. Aun así, el resultado clínico es pobre y menos de un 20% de los pacientes logran abstinencia a largo plazo⁷. Por lo tanto, es necesario estudiar nuevos fármacos que, solos o en combinación, mejoren la eficacia del tratamiento del TUC.

En este sentido, varios estudios han sugerido el potencial terapéutico del CBD debido a su interesante perfil farmacológico. El CBD actúa sobre más de 65 dianas diferentes y puede mejorar la cognición, la neurogénesis y puede tener efectos antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos, al igual que propiedades neuroprotectoras. Estos efectos y propiedades del CBD se han demostrado mayormente a nivel preclínico, por lo que podría ser una terapia prometedora para el tratamiento del TUC⁸. También hay estudios previos que avalan su potencial en el manejo de otros trastornos por uso de sustancias (opioides, heroína-morfina, psicoestimulantes (cocaína-anfetamina), alcohol, nicotina), hecho que justifica que también puede tener un efecto beneficioso a la hora de controlar los efectos reforzantes y motivacionales del cannabis, además de

poder regular otros aspectos como los derivados de la abstinencia, o los síntomas asociados al propio consumo (psicosis). Actualmente, hay un interés creciente en el uso de CBD para el tratamiento de pacientes con TUC con el objetivo de poder controlar diversos aspectos de este trastorno de forma más segura y efectiva. Por lo tanto, debido a la falta de herramientas farmacológicas para el abordaje del TUC, y las interesantes propiedades farmacológicas del CBD, el presente trabajo se ha centrado en revisar las evidencias que podrían apoyar su utilización en el tratamiento del TUC⁴.



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

- Realizar una revisión bibliográfica analizando la literatura disponible sobre el potencial terapéutico del CBD para tratar el TUC.

2.2. Objetivos específicos

- Revisar las evidencias preclínicas y clínicas acerca de la utilidad de combinar THC y CBD para el manejo del TUC.
- Revisar las evidencias preclínicas y clínicas acerca de la utilidad del tratamiento sólo con CBD para el abordaje terapéutico del TUC.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

En este apartado se van a detallar los pasos que se han seguido para realizar la búsqueda de los artículos centrados en la temática de interés. En primer lugar, como se busca la máxima evidencia, se deben hacer varias preguntas precisas: población, intervención y resultado. La frase de referencia es el título del trabajo: “Potencial terapéutico del cannabidiol en el tratamiento del trastorno por uso de cannabis”. Se debe resaltar las palabras clave o sus sinónimos para poder realizar correctamente la búsqueda. La población, es decir, a quién va dirigido este estudio, son las personas que padecen TUC. La intervención es en lo que se debe centrar para poder aportar información al problema actual: el cannabidiol. Por último, el resultado es lo que se busca conseguir: potencial terapéutico. A partir de este análisis, se comienza con la búsqueda.

Una vez determinados los términos clave con los que realizar la búsqueda bibliográfica, se determina dónde buscar, seleccionando Medline a través de su buscador PubMed por ser la principal base de datos biomédica. Previamente a la búsqueda en PubMed, se convierten las palabras clave en Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS) y posteriormente en Medical Subject Headings (MeSH). Con esto se consigue encontrar una palabra exacta e inequívoca que aporte información precisa y relevante. Además, la búsqueda se realiza específicamente en inglés, ya que es la principal lengua utilizada en el campo médico.

En la base de datos DeCS se utiliza la opción “Consulta al DeCS” y se busca la palabra clave en índice permutado, para poder obtener de esta forma el descriptor MeSH a usar en la búsqueda vía PubMed.

Palabra Clave	DeCS	MeSH
Cannabidiol	Cannabidiol	Cannabidiol
Potencial Terapéutico	/Uso terapéutico	/therapeutic use
Trastorno por Uso Cannabis (TUC)	Trastorno por consumo de cannabis Trastorno por consumo de marihuana	Marijuana abuse Marijuana use

Como se puede observar, en el término *potencial terapéutico* se incluye el símbolo “/”, indicando que el término “uso terapéutico” es un calificador que debe estar siempre unido a su descriptor, como es en este caso “cannabidiol”. Por otra parte, para la definición de trastorno por uso de cannabis (TUC) se obtienen dos descriptores distintos que se ajustan a lo que se busca. Para evitar perder información que pueda ser relevante, en la búsqueda vía PubMed se hace uso de ambos términos.

Cuando ya se tienen los descriptores, se pasa a buscar en PubMed, que como se ha comentado, es el buscador científico que interroga la base de datos Medline. Cada término se busca en el apartado MeSH y se añade a la caja de búsqueda. En el caso de *cannabidiol* se añade el subtítulo */therapeutic use*, su calificador. La búsqueda se realiza incluyendo todos los términos que se quieren encontrar en cada artículo usando como conector el operador booleano “AND”, y se empieza a especificar los artículos que se van a querer seleccionar. El operador booleano sirve para conectar todos los términos a buscar para así aumentar la sensibilidad y especificidad de la búsqueda. Como hay dos calificadores diferentes (“use” y “abuse”) se da la oportunidad a obtener información sobre los dos casos, añadiendo el operador booleano “OR” entre ambos términos. Éste da la oportunidad de encontrar artículos que contengan el término *marihuana use* o *marihuana abuse* junto con *cannabidiol/therapeutic use*.

A continuación, se detallan los criterios de inclusión y exclusión a aplicar para la selección de las referencias que se han manejado:

- Criterios de inclusión:
 - Referencias científicas publicadas en los últimos 10 años.
 - Publicaciones que incluyan resultados tanto de pacientes como de animales de experimentación.
 - Artículos donde se tiene acceso al texto completo.
 - Se aceptan todo tipo de artículos que estén centrados en la temática de estudio, incluyendo revisiones.
- Criterios de exclusión:
 - Referencias científicas no escritas en lengua inglesa o española.

- Artículos que no se centren en el uso terapéutico del cannabidiol para el tratamiento del TUC.
- Artículos a los que no se tiene acceso a través de internet mediante el acceso personalizado de la UMH.

A continuación, se exponen las cajas de búsqueda que se emplearon:

- (((("Marijuana Use"[Mesh]) OR "Marijuana Abuse"[Mesh])) AND "Cannabidiol/therapeutic use"[Mesh])

Con esta caja de búsqueda se recopilan 34 publicaciones, de las que se obtienen 12 tras aplicar los filtros correspondientes (temporal, especies, disponibilidad del documento), seleccionando finalmente 5 artículos tras realizar una lectura crítica del contenido. Sin embargo, cabe señalar que cuando se realizan búsquedas sistemáticas de este tipo se puede perder información relevante. Esto puede ocurrir debido a que algunos artículos no estén indexados con los términos MeSH que se han seleccionado. Por ello, se realizan dos búsquedas adicionales con el objetivo de rescatar información que no se hubiera detectado con la caja de búsqueda anterior.

- “cannabidiol AND (cannabis OR marihuana) AND (addiction OR dependence OR withdrawal)”

Finalmente, tras incluir los criterios de inclusión y exclusión, seguido de una lectura crítica de los títulos y resúmenes, se recopilan 7 publicaciones más.

Se realiza una tercera búsqueda con los siguientes términos MeSH, siguiendo el mismo procedimiento, filtrando según criterios de inclusión y exclusión hasta seleccionar 5 referencias adicionales.

- “substance withdrawal syndrome AND cannabidiol/therapeutic use”, “cannabidiol”, “nabiximol AND (marijuana abuse OR marijuana use)”.

Finalmente, además de las búsquedas en la base de datos PubMed, también se realiza una búsqueda en la base de datos de registro de ensayos clínicos americana *clinicaltrials.gov*. En el buscador que aparece en la página principal, y más concretamente en el apartado “condition or disease” se pone “cannabis use disorder” y en “other terms” nuestro compuesto de interés “cannabidiol”.

Tras una revisión crítica de los ensayos clínicos obtenidos, se recopilan 3 referencias más.

Por lo tanto, al final de la búsqueda bibliográfica se recopilan un total de 20 referencias para realizar este trabajo. En la **Figura 2** se muestra un diagrama con el detalle de las diferentes búsquedas que se han descrito.

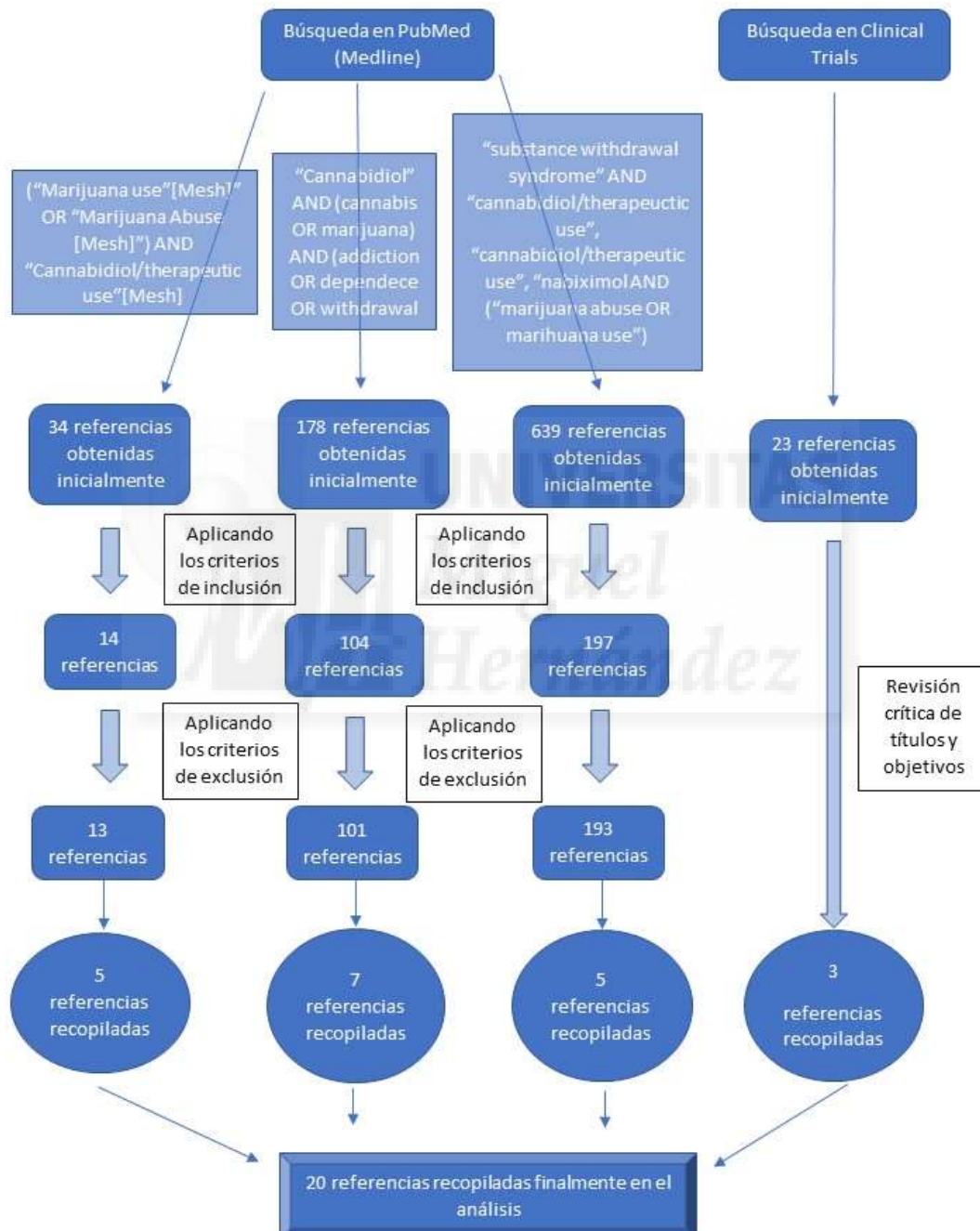


Figura 2. Representación gráfica del algoritmo que se ha seguido para el cribaje y selección de las referencias bibliográficas que finalmente se han analizado en el presente trabajo.

4. RESULTADOS

A continuación, se presentan las evidencias que se han recopilado y analizado en relación con la potencial utilidad que el CBD podría tener en el abordaje terapéutico del TUC. Los resultados se han subdividido en dos bloques, uno centrado en los efectos de la combinación de THC y CBD, y otro enfocado a valorar los efectos del CBD en monoterapia.

4.1. Potencial terapéutico de la combinación THC:CBD

En los últimos años se ha mostrado interés en el uso de farmacoterapias de sustitución con agonistas cannabinoídes para tratar la dependencia del cannabis. Uno de los enfoques involucra a un compuesto denominado “nabiximoles” que contiene una mezcla de THC y CBD en la misma proporción. Esta aproximación se usa ya que permite imitar la acción agonista del THC bajo condiciones controladas en cuanto a dosis, posología o duración de una forma más segura mediante una vía de administración menos peligrosa. Esta combinación THC:CBD debe reducir el consumo de drogas, como el cannabis, activando sitios clave de unión a receptores que activa el THC para así reducir la abstinencia y el deseo de consumo. Esta terapia también puede atenuar los efectos agudos negativos provocados por el THC y facilitar una mayor participación en las intervenciones psicosociales reduciendo así el comportamiento criminal del consumidor de cannabis en el caso de que lo presentase⁹. El compuesto nabiximoles está formulado en un aerosol bucofaríngeo que se absorbe por vía bucal y proporciona un inicio de acción más rápido y una farmacocinética más favorable que el THC oral, con concentraciones plasmáticas relativamente bajas y constantes. El CBD que contiene no presenta efectos adictivos, y sí propiedades ansiolíticas, antidepresivas y antipsicóticas, atenuando los diferentes efectos psicoactivos adversos que provoca el THC en humanos. Por lo tanto, la presencia de CBD en la combinación THC:CBD aporta efectos terapéuticos positivos adicionales y ayuda a contrarrestar la ansiedad, el bajo estado de ánimo y los déficits cognitivos asociados a los síntomas que padecen los sujetos con TUC. De esta forma, la combinación THC:CBD no produce efectos cognitivos o psicomotores adversos significativos y muestra menor potencial de abuso. Se han estado realizando estudios preclínicos y clínicos con la combinación THC:CBD en sujetos con TUC que se explican a continuación.

En 2014 Allsop y cols.¹⁰ publicaron un estudio donde usaban la combinación THC:CBD como una terapia de reemplazo agonista para sujetos que padecían los síntomas derivados de la retirada del cannabis. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado con 51 sujetos durante 28 días que tomaban placebo o la combinación THC:CBD (por vía bucofaríngea con máxima concentración 86,4 mg de THC y 80 mg de CBD) durante 6 días y un ingreso de 9 días para su control, seguido del posterior seguimiento hasta completar el estudio. Se evaluaron parámetros como la gravedad de la abstinencia o el deseo de consumir que padecían, si se evitaba o no las recaídas en el consumo, si se daban efectos adversos secundarios de la medicación, si realmente se conseguía una correcta abstinencia tras el tratamiento y los efectos a nivel psicosocial y de la salud del paciente.

Tras la realización del estudio se comprobó que la administración de THC:CBD en relación con el placebo disminuyó la gravedad de los síntomas de abstinencia que padecían, disminuyendo la ira o agresión, con menor irritabilidad, depresión y una disminución en el deseo de consumir cannabis de nuevo. Este tratamiento combinado tuvo un beneficio terapéutico más limitado, pero aún positivo, en los trastornos del sueño, la ansiedad, síntomas físicos (como inquietud) y en la disminución del apetito. Sin embargo, se vio que el placebo era igual de efectivo que la combinación THC:CBD reduciendo a largo plazo el consumo de cannabis, sin diferencias significativas en el consumo autoinformado (consumo que refiere el paciente), los problemas relacionados con el consumo y la gravedad de la dependencia del cannabis entre ambos grupos. Se debe recalcar algunas limitaciones del estudio como el uso de benzodiazepinas como Temazepam en sujetos que tenían problemas a la hora de dormir (se tuvieron que utilizar otros fármacos al cesar el consumo de cannabis), la selección de usuarios que consumían poco cannabis y la realización en un entorno ambulatorio. De esta forma, este estudio alentaba a más investigadores a seguir valorando la utilidad de esta aproximación en el tratamiento de sujetos que padezcan TUC.

Un par de años después, Trigo y cols.¹¹ publicaron una serie de casos sobre la asociación de la combinación THC:CBD y diferentes terapias conductuales para tratar la dependencia del cannabis. En este estudio participaron 5 sujetos

que se trataron durante 12 semanas con la combinación THC:CBD, aumentando la dosis gradualmente hasta un máximo de 113,4 mg de THC y 105 mg de CBD, junto con terapia de mejora motivacional (TMM) y cognitiva conductual (TCC) (empezando con 4 visitas semanales hasta una reducción de 2 visitas mensuales). Durante el estudio los sujetos siguieron consumiendo su cannabis habitual, y se asignó como objetivo cesar el consumo el día 21 del estudio. En publicaciones previas¹⁰ se demostró que un tratamiento con la combinación THC:CBD disminuía los síntomas de abstinencia y mejoraba la retención en el tratamiento, sin efectos intoxicantes. Esta vez, Trigo y cols. evalúan el consumo y se refleja en los resultados una disminución de éste durante el tratamiento con la combinación THC:CBD, sin consumir otras drogas de abuso como tabaco u alcohol para intentar tratar los síntomas de abstinencia del cannabis. Un participante del grupo tratado con THC:CBD consiguió cesar el consumo el día objetivo del estudio y todos los sujetos que se trataron con THC:CBD se abstuvieron del consumo de cannabis durante 4 semanas consecutivas. Sin embargo, al inicio del tratamiento con THC:CBD aumentó el deseo de consumir cannabis en los sujetos, disminuyendo progresivamente tras 3 semanas de tratamiento. De esta forma, la combinación farmacológica con psicoterapia es beneficiosa, demostrando evitar la abstinencia y recaídas que padecen los sujetos con TUC al cesar el consumo de la droga, ya que se mantiene su motivación por seguir abstinentes.

Al año siguiente, Trigo y cols.¹² (número de referencia del estudio NCT01747850) publicaron resultados de un ensayo clínico en fase 2 centrado en analizar el uso de la combinación THC:CBD y diferentes estrategias conductuales de prevención de recaídas en la dependencia a cannabis. Primero hicieron un estudio piloto abierto sin placebo (donde los sujetos sabían que estaban tomando medicación) con 5 sujetos que buscaban tratamiento para el TUC con la finalidad de poder garantizar la correcta dosis de THC:CBD a usar. Después se realiza el ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo con 40 sujetos que buscan tratamiento y son aleatoriamente repartidos en grupo experimental y grupo control. Se administró el placebo o la medicación durante 12 semanas y se asoció una intervención de terapia combinada de TMM y TCC una vez a la semana. Además, los sujetos acudieron diariamente al centro

para evaluar el uso de medicamentos y se les recogió muestras de orina y de sangre semanalmente. El grupo experimental aumentó gradualmente la dosis máxima permitida de THC:CBD a partir de 5 pulverizaciones por día durante los primeros dos días, aumentando cinco pulverizaciones por día hasta alcanzar un máximo de 42 pulverizaciones por día (113,4 mg de THC y 105 mg de CBD) al final de la semana 2, es decir, día 11 de estudio. Al igual que la publicación anteriormente mencionada, la fecha objetivo para dejar de consumir cannabis se establece el día 21. El tratamiento se alargó 9 semanas adicionales y en la última semana se redujo un 50% la dosis de THC:CBD para evitar una abstinencia abrupta. Por lo tanto, durante 12 semanas se estuvo tratando a los sujetos con la combinación THC:CBD.

En el estudio piloto completaron 4 sujetos de 5 que iniciaron el mismo, mientras que en el ensayo clínico aleatorizado abandonaron 7 sujetos del grupo THC:CBD y 6 del grupo placebo. Se comprobó que el fármaco y la dosis fue bien tolerada por los pacientes, sin provocar síntomas de abstinencia tras el tratamiento. En cuanto a los resultados secundarios, se analizó el consumo de cannabis de los sujetos como el porcentaje de días de consumo durante el estudio y se comprobó que ambos grupos consumieron sin diferencias significativas. Por otra parte, los síntomas de abstinencia se determinaron usando una escala de puntuación (lista de control de abstinencia, cannabis withdrawal checklist, CWC) y tampoco hubo diferencias significativas. Por último, el deseo de consumo de cannabis en los sujetos se analizó con la ayuda de un cuestionario (cuestionario de deseo de consumo de cannabis, cannabis craving questionnaire, CCQ), donde se llegó a la conclusión de que el grupo placebo tenía un deseo notablemente mayor de consumir cannabis que el grupo tratado con THC:CBD. Al igual, el grupo placebo consumió mayor cantidad de cannabis (medido en gramos) durante los 6 meses de duración del estudio. También, como ya se había comprobado en anteriores estudios, la medicación no provocó eventos adversos graves ni significativos, sí provocando en algunos casos alteraciones gastrointestinales poco relevantes. Por lo tanto, este ensayo clínico demuestra una eficacia limitada de la terapia combinada THC:CBD, disminuyendo el deseo de consumir cannabis en pacientes con TUC que buscan tratamiento.

Posteriormente, Trigo y cols.¹³ publicaron otro ensayo clínico donde estudiaron la utilidad conjunta de la combinación THC:CBD y terapias psicosociales (TCC y TMM) para tratar la dependencia a cannabis. Esta vez, 40 participantes se sometieron a un procedimiento experimental durante 12 semanas con la combinación THC:CBD (máximo 113,4 mg de THC y 105 mg de CBD) o placebo conjuntamente con las terapias psicológicas previamente detalladas. En estas intervenciones con el psicólogo clínico, tanto en el grupo placebo como el grupo experimental, se enfatizó en desarrollar la motivación para un cambio e implementar habilidades para reducir y abstenerse del consumo de cannabis. Como medida principal analizaron la tolerabilidad de la medicación y la abstinencia que se podía desarrollar en los sujetos, midiendo también de forma secundaria los días y la cantidad que se consumía de cannabis y el deseo de consumo. Se realizaban dos visitas semanales para la terapia y evaluación del paciente respecto a la ansiedad, depresión, dependencia, deseo de consumo y estado de ánimo durante el estudio. También, para llevar un control del consumo de cannabis autoinformado se analizaban las concentraciones de cannabinoídes en orina y sangre de los sujetos.

Al final del estudio, se comprobó que las concentraciones de la combinación THC:CBD fueron bien toleradas, sin dar lugar a efectos adversos graves (como ya se había demostrado en publicaciones anteriores). Los sujetos tampoco supieron si tomaban placebo o la combinación THC:CBD, lo que evitó un potencial sesgo en los resultados. Como en el estudio anterior ¹¹, un sujeto de los 13 del grupo experimental, consiguió cesar el consumo de cannabis el día objetivo (día 21 del estudio), mientras que el resto redujeron el consumo de forma progresiva y permanecieron abstinentes al menos 4 semanas consecutivas. En el grupo placebo también redujeron el consumo de cannabis. Por lo tanto, se disminuyó el consumo de cannabis en ambos grupos, pero con diferencias significativas entre el grupo placebo (disminuyó un 42,6%) y el grupo de THC:CBD (disminuyó un 70,5%). En cambio, la tasa de abstinencia fue la misma en ambos grupos (elevada), al igual que el deseo de consumir de los sujetos (disminuido), sin diferencias significativas. También se pudo extrapolar el uso de la combinación THC:CBD en el tratamiento de deshabituación tabáquica, ya que disminuyó el consumo de tabaco en los sujetos que participaron en el estudio. Al

igual que el estudio anterior publicado en 2016, no se reflejó un aumento en el consumo de diferentes drogas de abuso como cafeína u alcohol como medida compensatoria. Por lo tanto, la combinación de THC:CBD con TMM y TCC evita aumentar los síntomas característicos del síndrome de abstinencia cuando los sujetos disminuyen su consumo, al igual que también se ve disminuido el deseo hacia el consumo de cannabis.

En ese mismo año también publicaron un protocolo de estudio a seguir en ensayos controlados y aleatorizados con la combinación THC:CBD, para evaluar sus efectos en pacientes con dependencia a cannabis que sean resistentes al tratamiento establecido¹⁴. Este protocolo es muy interesante y novedoso, ya que plantea un ensayo en fase III (estudio que se realiza para probar si un tratamiento nuevo es seguro y funciona bien comparado con el tratamiento estándar). En este estudio de 24 semanas de seguimiento se buscan 142 participantes a aleatorizar en grupo experimental (con la combinación THC:CBD) y grupo placebo, para así conseguir tasas de abstinencia relativamente buenas en ambos grupos a las 12 semanas de tratamiento. El tratamiento se administraría mediante un aerosol bucofaríngeo 4 veces al día máximo, donde cada pulverización contiene 21,6 mg de THC y 20 mg de CBD. Los participantes recibirán 6 sesiones de TCC individual y revisiones clínicas semanales. Este ensayo se centrará primero en conocer el consumo de cannabis autoinformado durante el estudio, así como la seguridad y rentabilidad del tratamiento, analizando secundariamente la mejora en salud física y mental, si consumen otras sustancias diferentes al cannabis, el funcionamiento cognitivo y la satisfacción del paciente con la medicación. En la **Tabla 2** se muestra cómo se miden los resultados según los objetivos primarios (resultados de la eficacia del tratamiento, perfil eventos adversos (EA) y responsabilidad de abuso, coste-eficacia tratamiento) y secundarios (cambios en la salud del paciente) del estudio.

OBJETIVOS	RESULTADOS A ANALIZAR	METODOLOGÍA
Medir la cantidad de cannabis consumido (se conoce la retención de sujetos en el tratamiento con THC:CBD)	Análisis de orina Registro de visitas clínicas	Medir cannabinoides. Si no asisten durante +2 semanas consecutivas, es abandono del tratamiento.
Analizar el perfil de eventos adversos (EA) y cuantificar la seguridad relacionada con el potencial de abuso de THC:CBD	Los EA se evalúan y abordan en las evaluaciones clínicas El control del abuso con la devolución semanal de los dispositivos de dosificación de THC:CBD	Se analiza si la medicación es segura. Se pesan las cantidades de medicación utilizada.
Evaluar costos y calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) asociada al uso de THC:CBD	Rentabilidad medida con Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) Productividad y costos se suman y combinan con los resultados	Medidos con entrevistas de investigación semanales. Cálculo relación coste-efectividad incremental (ICER): $ICER = \frac{(Coste\ THC:CBD) - (Coste\ Control)}{(Efect\ THC:CBD) - (Efect\ Control)}$
Examinar cambios relacionados con la salud (salud mental, salud física, rendimiento cognitivo y funcionamiento psicosocial)	Análisis de consumo de diferentes sustancias Resultados en salud y función psicosocial Función cognitiva de sujetos evaluada en fase inicio (semana 0 a día 1), fase de mantenimiento (semana 4) y fase de seguimiento (semana 24) Medidas del resultado y satisfacción del paciente con el tratamiento THC:CBD	Autoinforme de sujetos. Entrevistas; escala de depresión, ansiedad y estrés (DASS-21) para evaluar la salud mental; salud física con cuestionario PHQ-15; valoraciones subjetivas del sueño evaluadas con el índice de severidad del insomnio. Pruebas computarizadas sensibles a los efectos agudos del THC (tarea de flancos Eriksen, N-Back, test de aprendizaje auditivo verbal de Rey...). Escala de Impresión de Mejoría Global del Paciente (PGI-I); preguntas relacionadas con la satisfacción de la medicación, dosis y probabilidad de recomendación tratamiento THC:CBD.

Tabla 2. Medidas clínicas y de investigación incluidas en el estudio¹⁴.

Un año después, se publicaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado donde estudiaron la combinación THC:CBD para tratar la dependencia al cannabis¹⁵. Un total de 128 participantes dependientes del cannabis fueron finalmente aleatorizados en grupo placebo o grupo experimental (máximo 86,4 mg de THC y 80 mg de CBD, donde cada pulverización libera 0,1 ml de medicación, con 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD). Este estudio tiene como principal objetivo conseguir cesar el consumo de cannabis, que se mide mediante el consumo autoinformado de los sujetos y análisis de orina y sangre (comprobar la abstinencia del grupo placebo, ya que el grupo con THC:CBD darían positivo en un análisis de orina, al contener el mismo medicamento THC). De forma secundaria se centra en medir la abstinencia, los síntomas de retirada, el deseo de consumir, los efectos adversos derivados y el estado de salud del paciente en general mediante cuestionarios y evaluaciones clínicas.

El estudio lo completaron finalmente 77 sujetos (40 del grupo placebo y 37 del grupo THC:CBD). Se reflejó una diferencia significativa en el consumo de cannabis durante el estudio, donde el grupo placebo consumió más (18 días más de consumo), por lo que los resultados primarios fueron favorables. Los problemas relacionados con el cannabis, la abstinencia y el deseo de consumo mejoraron en ambos grupos con el tiempo, sin obtener diferencias significativas entre los grupos. La medicación fue bien tolerada sin dar lugar a efectos adversos graves, a excepción de un participante del grupo placebo que tuvo que ser hospitalizada por ideación suicida en la primera semana del estudio. Tampoco hubo diferencias significativas en la salud general de los sujetos, donde ambos grupos mejoraron. Sin embargo, cabe mencionar que al comprobar el cegamiento se vio que muchos sujetos supieron qué tratamiento estaban tomando durante el estudio.

Por lo tanto, en este estudio se refuerza el concepto demostrado en publicaciones anteriores del potencial uso terapéutico de la combinación THC:CBD conjuntamente a intervenciones psicosociales, siendo un enfoque seguro en la disminución del consumo de cannabis en sujetos que buscan realmente tratamiento. Como se realizó de forma multicéntrica, se pueden generalizar sus resultados a distintos entornos, aparte de Australia (donde nace el estudio). Sin embargo, se debe tener en cuenta de que sólo la mitad de los

participantes del estudio fueron retenidos el período de 12 semanas, durante el estudio se siguió consumiendo cannabis y la abstinencia se logró solo en una minoría de pacientes. La baja tasa de retención del tratamiento destaca el hecho de que el tratamiento con la combinación THC:CBD no es efectivo ni aceptable para todos los pacientes. En cuanto a la mejora en resultados generales de salud, fueron comparables en ambos grupos, lo cual se puede deber a los elementos comunes (el asesoramiento, las revisiones médicas, la relación con enfermería o terapeuta). Hay una mejora en la salud general, se disminuye también el consumo de cannabis en el grupo control (lo cual puede ser suficiente para mejorar la salud general) o, como parte de los sujetos del estudio conocían el tratamiento que seguían, se podría haber dado un efecto placebo. Cabe destacar que la combinación THC:CBD, incluso a dosis altas, no parece mejorar la salud mental en los sujetos, ya que se parte de la administración de THC (compuesto que puede contribuir a problemas persistentes de salud mental).

4.2. Potencial terapéutico del CBD

Los estudios que han empleado la combinación THC:CBD para tratar el TUC no han mostrado resultados definitivos en cuanto a la eficacia y, especialmente, la seguridad en un tratamiento a largo plazo. Existen evidencias que sugieren que el CBD puede ser útil para tratar diferentes trastornos neuropsiquiátricos, teniendo en cuenta además que éste ha mostrado carecer de actividad como droga de abuso. Esto ha estimulado el desarrollo de estudios básicos y clínicos necesarios para dilucidar su potencial uso terapéutico para tratar diferentes trastornos, como es el TUC. A continuación, se reflejan las evidencias recopiladas sobre la potencial utilidad del CBD empleado en monoterapia.

Crippa y cols.¹⁶ publicaron un caso donde se usa el CBD para tratar el síndrome de abstinencia de cannabis. Ocurre con una mujer de 19 años tratada con CBD durante 10 días para paliar los síntomas del síndrome de abstinencia de cannabis, muy prevalente en los pacientes con TUC. En la evaluación clínica se ven déficits de memoria, de concentración y atención, que le afectan a nivel académico y profesional, por lo que los clínicos le diagnosticaron de TUC. Se trata por vía oral con cápsulas de 300 mg de CBD el primer día, aumentando la

dosis a 600 mg de CBD el segundo día hasta el día 10, terminando con 300 mg de CBD el día 11. Durante todo el tratamiento la paciente deja de consumir cannabis y se demuestra que el CBD puede contribuir a la atenuación de los síntomas de abstinencia de cannabis, ya que este presenta propiedades ansiolíticas, antidepresivas e hipnóticas.

Sin embargo, se hace un seguimiento de la paciente durante 6 meses y se ve una recaída en el consumo de cannabis, aunque en menor frecuencia (al inicio consumía al día 4 u 8 cigarrillos de cannabis y tras 6 meses vuelve consumiendo 1 o 2 veces por semana algún cigarrillo de cannabis). Todos estos datos son preliminares, pero respaldan la hipótesis de que el CBD puede tener propiedades terapéuticas en el síndrome de abstinencia a cannabis común en pacientes con TUC, al menos en sujetos que no padecen comorbilidades psiquiátricas.

En el campo de la investigación biomédica, los estudios preclínicos con animales son muy útiles para evaluar potenciales toxicidades o efectos adversos graves que pudieran ocurrir posteriormente en humanos durante un ensayo clínico, así como para valorar los mecanismos implicados en los efectos farmacológicos y el potencial terapéutico que pudiera ser trasladable al paciente. En este sentido, Navarrete y cols.¹⁷ publicaron un estudio con animales donde se comprobó que el CBD regula las alteraciones del comportamiento y los cambios en la expresión génica inducidos por la abstinencia espontánea a cannabis. En este ensayo se utilizó un compuesto cannabinoide sintético, agonista potente y selectivo de los rCB1 (CP-55,940) en 180 ratones macho C57BL/6J para después evaluar los efectos del CBD sobre los signos comportamentales relacionados con la abstinencia espontánea (midiendo la actividad motora, signos somáticos y comportamientos similares a la ansiedad en ratones). También se quisieron evaluar los efectos del CBD sobre las alteraciones de la expresión génica que fueron inducidas por la abstinencia espontánea a cannabis. Previamente se evaluó la tolerancia y la abstinencia inducidas por el agonista CP-55,940. Para ello, durante un período de 7 días se administró por vía intraperitoneal el placebo o el CP-55,940, y posteriormente se cesó la administración para provocar los rasgos conductuales característicos de un sujeto con TUC que desarrolla un síndrome de abstinencia. Después de esto, los animales se aleatorizaron para recibir placebo o CBD 90 minutos antes de la

evaluación del comportamiento emocional y motor. Se prepararon diferentes dosificaciones de CBD: 5, 10, y 20 mg/kg. En este ensayo se estudiaron los efectos del CBD sobre los signos de abstinencia inducidos por la retirada del CP-55,940, así como los cambios en la expresión génica y los rasgos de ansiedad.

Al analizar los resultados del estudio se obtienen diferentes conclusiones. Se ve que tras cesar el tratamiento con CP-55,490 aumenta la actividad motora, la conducta ansiosa y los signos de abstinencia en los animales. La administración de la dosis más alta de CBD (20mg/kg) bloquea completamente estos parámetros, alcanzando valores similares a los obtenidos en el grupo control. En cuanto a los rasgos ansiogénicos, provocados por la retirada del tratamiento con el CP-55,490, también fueron bloqueados al administrar CBD a las tres dosis. Para poder analizar los cambios en la expresión génica, se sacrifican los animales y se emplea la técnica de PCR en tiempo real. La abstinencia espontánea provocada por la retirada de CP-55,490 da lugar a una reducción en la expresión del gen que codifica para la tirosina hidroxilasa (TH) y del gen que codifica para el rCB2 (CNR2), aumentando la expresión del gen que codifica para el receptor opioide μ (OPRM1) y también del gen que codifica para el rCB1 (CNR1). En la **Figura 3** se muestran las medidas de los resultados obtenidos.

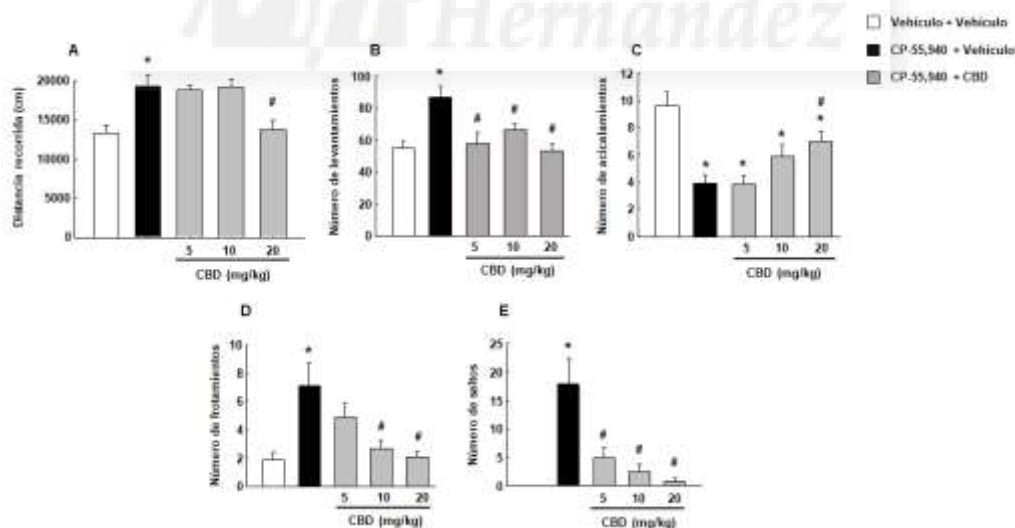


Figura 3. Evaluación de los efectos del CBD (5, 10 y 20 mg/kg, i.p.) sobre el aumento de la actividad motora (A) y la aparición de signos somáticos de abstinencia (B, C, D y E) inducidos por la retirada del tratamiento con CP-55,940. Las columnas representan las medias y las líneas verticales el error estándar de la media. Imagen extraída de Navarrete y cols., 2018. British Journal of Pharmacology¹⁷.

También ese mismo año, Solowij y cols.¹⁸ publican un ensayo clínico pragmático abierto (es decir, tanto los sujetos como los investigadores saben quién está tomando medicación y quién está tomando placebo sin cegamiento o enmascaramiento), estudiando los efectos terapéuticos del tratamiento prolongado con CBD sobre los síntomas psicológicos y sobre la función cognitiva en consumidores habituales de cannabis. En este ensayo clínico participan 20 sujetos en un periodo de 10 semanas de tratamiento con 200 mg de CBD oral al día, siguiendo con su consumo habitual de cannabis. Tanto al inicio del estudio como al final del tratamiento los pacientes fueron sometidos a evaluaciones psicológicas y cognitivas, siendo monitoreados semanalmente. Los participantes deben tomar 4 cápsulas por día (cada una contiene 50 mg de CBD, 2 por la mañana y 2 por la noche). La dosis se selecciona como dosis de nivel “medio” por precaución, basada en información recogida de diferentes estudios publicados en humanos. Este ensayo se centra en analizar los resultados relacionados con los síntomas psicológicos y cognitivos. Para su evaluación, tras el tratamiento con CBD, se utilizan cuestionarios a completar por los sujetos relacionados con la depresión, ansiedad o rasgos de tipo psicóticos, también con entrevistas o diferentes pruebas estandarizadas para evaluar cogniciones y comportamientos relacionados con el cannabis.

Al finalizar el estudio se recopilaron los siguientes resultados. La medicación fue bien tolerada sin provocar efectos adversos significativos, lo que incluye síntomas de abstinencia o cambios en el consumo de cannabis u otras drogas tras suspender el tratamiento con CBD (demostrando que el CBD no tiene propiedades adictivas). La mayoría de los participantes completaron el estudio, aunque las medidas de frecuencia y cantidad de cannabis consumido no cambiaron significativamente desde el inicio del estudio hasta completarlo. Sí es cierto que hubo una disminución significativa en los niveles de euforia medidos que se informaron después de consumir cannabis. En cuanto a los síntomas psicológicos, tras el tratamiento con CBD disminuyó la gravedad de los síntomas depresivos, los síntomas positivos similares a los psicóticos y la angustia, mejorando la atención, el aprendizaje verbal y la memoria. Esto sugiere que un tratamiento prolongado con CBD puede mejorar los síntomas depresivos y psicóticos positivos en consumidores habituales de cannabis. También se ven

diferencias significativas en la eficacia del CBD según la concentración de este: una concentración máxima de CBD disminuye la angustia y la ansiedad disminuyendo también los síntomas negativos similares a los psicóticos. Sin embargo, dosis más bajas de CBD aumentan la ansiedad en pacientes dependientes de cannabis.

En 2018 también se publicó información relacionada con un estudio en fase 2 realizado en Londres¹⁹ (número de referencia del ensayo NCT02044809) donde se analiza el potencial del CBD para tratar a pacientes con problemas relacionados con el cannabis. Los autores se centraron en encontrar un nuevo tratamiento basado en el CBD. Se reclutaron un total de 82 participantes que querían dejar de consumir cannabis y cumplían los criterios DSM-V para un diagnóstico de TUC. Estos fueron aleatoriamente distribuidos en grupo placebo y grupo CBD. Durante las 4 semanas del ensayo se fueron probando diferentes dosis de CBD oral: 200 mg, 400 mg y 800 mg para encontrar la más efectiva que reduzca el consumo de cannabis. Secundariamente analizaban si era o no un tratamiento efectivo el uso de CBD para sujetos dependientes de cannabis. En este ensayo se centraron en medir los niveles de THC urinarios para así poder comprobar la abstinencia de los sujetos, también contando los días que el paciente padecía los síntomas característicos del síndrome de abstinencia y establecer unos criterios de diagnóstico de dependencia del cannabis. De forma secundaria se medía el bienestar psicológico de los sujetos y la cognición mediante cuestionarios y test neuropsicológicos. Sin embargo, no se publicaron resultados de este estudio.

En 2019 se publicó información sobre un ensayo clínico realizado en EEUU con el doctor Kevin Hill²⁰ (número de referencia del ensayo NCT03102918), que estudiaba el CBD para tratar adultos que padecen TUC. El estudio se centraba en la fase 1 del ensayo clínico, donde se prueba la seguridad, los efectos secundarios, la mejor dosis a administrar y el momento adecuado de administrar el CBD. Aquí se enfocaron a medir los niveles de THC de los sujetos para así comprobar la abstinencia durante y después del estudio, igual que también en medir los síntomas de abstinencia de estos. Secundariamente querían medir la retención en el tratamiento de los sujetos, la satisfacción del paciente con la medicación, los síntomas depresivos, de ansiedad, el cumplimiento del

tratamiento, si consume diferentes drogas de abuso como tabaco y si el paciente padece o no deseo de consumir cannabis. En el estudio se utilizó el fármaco *Epidiolex*, un fármaco elaborado con el CBD obtenido de la planta del *Cannabis*. Se reclutó un total de 10 sujetos diagnosticados de TUC según el DSM-V y se aleatorizaron en grupo placebo y grupo *Epidiolex* para estudiarlos durante 14 semanas. A los sujetos del grupo experimental se les administró durante 6 semanas un máximo de 800 mg de CBD. Tras completar el tratamiento, los participantes acuden a visitas de seguimiento las semanas 10 y 14 del estudio. Se debe tener en cuenta que un sujeto de los 5 del grupo *Epidiolex* abandonó el estudio antes de terminar el tratamiento de 6 semanas debido a una baja adherencia.

Al terminar las 6 semanas de tratamiento, se analizaron los resultados primarios: la cantidad de cannabis fumado por día, por lo tanto, el consumo de cannabis durante el estudio. Se puede extraer de los resultados que el grupo experimental tratado con *Epidiolex* consumió una mayor cantidad de cannabis que el grupo placebo. En cuanto a los resultados secundarios no se publicó información. Sí se comprobaron los efectos adversos de la medicación en la semana 14 del estudio, sin obtener eventos adversos significativos derivados de la medicación. Sin embargo, en este ensayo hubo un tamaño de muestra muy reducido, por lo que no se pueden sacar conclusiones definitivas, necesitando incluir más sujetos.

Un año después Laczkovics y cols.²¹ publicaron un informe de caso de un chico adolescente que presentaba abuso múltiple de sustancias, entre ellas el cannabis, y se le trató con CBD. Este paciente de casi 17 años presentaba TUC entre otros (consumo de MDMA, cocaína y éxtasis), depresión severa, fobia social y trastorno narcisista de la personalidad diagnosticado según los criterios de la CIE-10. Con el tratamiento pautado recibía una dosis inicial de 100 mg de CBD en cápsulas (50 mg por la mañana y 50 mg por la noche), aumentando la dosis gradualmente a las 3 semanas a un máximo de 600 mg de CBD (300 mg por la mañana y 300 mg por la noche) durante 8 semanas. El CBD fue bien tolerado y el paciente mostró buena adherencia. El paciente tenía de base tratamiento depresivo con *Sertralina*, que resultó ser fallido y por ello buscó otra alternativa. Tras la interrupción brusca con *Sertralina* y tratamiento con CBD no

hubo diferencias en el estado de ánimo o síntomas de ansiedad. Durante el tratamiento con CBD no se consumieron otras drogas de abuso, pero sí se detectó THC en orina, hasta que los análisis se volvieron negativos tras 6 semanas de tratamiento con CBD. Los síntomas depresivos, al igual que los síntomas de ansiedad y los riesgos de desarrollar alteraciones mentales disminuyeron en general tras las 8 semanas de tratamiento con CBD.

A continuación, se muestran en la **Tabla 3** un resumen de todas las referencias analizadas en este trabajo, centradas en evaluar el potencial terapéutico del CBD en combinación con THC o aislado.

ESPECIE	N° SUJETOS	TRATAMIENTO	DURACIÓN TRATAMIENTO	PARÁMETRO A MEDIR	RESULTADO	REFERENCIA
Humanos	51 participantes	THC:CBD (86,4-80 mg) Comparación con placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	8 días	Síntomas abstinencia Prevención de recaídas Deseo consumo EA, tolerancia medicación	↓ = ↓ Adecuada	Ailsop 2014
Humanos	5 participantes	THC:CBD (113,4-105 mg) + TCC/TMM Sin comparación placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	12 semanas 4 visitas semanales (sem 13-16) y 2 visitas mensuales (sem 20 y 24)	Síntomas abstinencia Consumo cannabis Deseo consumo	↓ ↓ Primero ↑ y después ↓	Trigo 2016
Humanos	40 participantes	THC:CBD (113,4-105 mg) + TCC/TMM Comparación con placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	12 semanas 1 visita semanal	Síntomas abstinencia Consumo cannabis Deseo consumo EA, tolerancia medicación	= = ↓ Adecuada	Trigo 2017
Humanos	40 participantes	THC:CBD (113,4-105 mg) + TCC/TMM Comparación con placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	12 semanas 1 visita semanal	Síntomas abstinencia Consumo y cantidad cannabis Deseo consumo EA, tolerancia medicación	↓ ↓ ↓ Adecuada	Trigo 2018
Humanos	142 participantes	THC:CBD (86,4-80 mg) + TCC/TMM Comparación con placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	12 semanas 1 visita semanal y seguimiento hasta 24 semanas	Consumo cannabis EA, tolerancia medicación Rentabilidad tratamiento Mejora salud física y mental Consumo de otras drogas abuso Funcionamiento cognitivo Satisfacción del paciente	Ensayo clínico finalizado sin revelar resultados	Bhardwaj 2018
Humanos	128 participantes	THC:CBD (86,4-80 mg) Comparación con placebo Vía bucofaringea con pulverizaciones	12 semanas	Síntomas abstinencia Consumo cannabis Deseo consumo EA, tolerancia medicación Estado de salud	↓ en ambos ↓ ↓ en ambos Adecuada ↑ en ambos	Lintzeris 2019
Humanos	1 participante	CBD (300 mg y 600mg) Sin comparación placebo Vía oral con cápsulas	11 días	Consumo cannabis Síntomas abstinencia Prevención recaídas	↓ ↓ ↓	Crippa 2013
Ratones	180 ratones machos C57BL/6J	CBD (5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg) Comparación con placebo Vía intraperitoneal	Sesiones de 15 minutos	Abstinencia espontánea Alteraciones expresión génica Rasgos ansiogénicos	↓ ↓ ↓	Navarrete 2018
Humanos	20 participantes	CBD 200 mg Sin comparación placebo Vía oral con cápsulas CBD 200 mg + TMM/TCC	10 semanas y 2 semanas de seguimiento	EA, tolerancia medicación Euforia tras consumo cannabis Síntomas psicológicos Mejora general	Adecuada ↓ Mejora ↑	Solowij 2018
Humanos	82 participantes	CBD (200 mg, 400 mg, 800mg) Comparación con placebo	4 semanas	Consumo cannabis Síntomas psicológicos	Ensayo clínico finalizado sin revelar resultados	Universidad Londres 2018
Humanos	10 participantes	CBD 800 mg (Epidiolex) Comparación con placebo Vía oral con cápsulas	6 semanas y 6 semanas de seguimiento	Consumo cannabis EA, tolerancia medicación	↑ Adecuada	Kevin P. Hill 2019
Humanos	1 participante	CBD (100mg y 600 mg) Sin comparación placebo Vía oral con cápsulas	8 semanas	Consumo cannabis Síntomas depresivos Síntomas ansiedad Alteraciones mentales EA, tolerancia medicación Adherencia tratamiento	↓ ↓ ↓ ↓ Adecuada Adecuada	Laczkoivics 2020

Tabla 3. Resumen de los resultados obtenidos en las referencias que se han revisado acerca del potencial terapéutico del CBD para el tratamiento del TUC. TCC: terapia cognitivo conductual; TMM: terapia de mejora motivacional; ↑: aumento; ↓: disminución; =: sin cambios; EA: eventos adversos.

5. DISCUSIÓN

En este trabajo de revisión bibliográfica hemos podido examinar la utilidad terapéutica del CBD en TUC. En los últimos años, ha ido aumentando el interés hacia la búsqueda de un tratamiento efectivo y seguro para los pacientes que tienen un diagnóstico de TUC, y esta búsqueda se ha enfocado en gran parte hacia el potencial terapéutico del CBD en combinación con THC o en monoterapia.

En lo referente a los resultados obtenidos tras realizar la revisión, podemos ver que en un inicio se estudió el uso de una terapia combinada con THC:CBD en partes iguales. Esta terapia combinada, conocida como terapia sustitutiva, utiliza la combinación THC:CBD como son los nabiximoles, comercializados como *Sativex*. El uso de esta terapia como un posible abordaje terapéutico ha demostrado eficacia limitada, ya que controla de forma exitosa la sintomatología aguda que padecen los sujetos con TUC como son los síntomas del síndrome de abstinencia, pero no es tan útil evitando recaídas a largo plazo. De esta forma se promovió el añadir paralelamente al tratamiento farmacológico una terapia psicosocial o clínica, como pueden ser la TMM o TCC. Gracias a estas medidas adoptadas se ayuda al sujeto a mantener su motivación de cesar el consumo de cannabis, por lo que, a largo plazo, potencialmente puede evitar las recaídas⁹. Aun así, en estos ensayos no se estudia de forma separada el THC y el CBD junto con las terapias psicosociales, incitando a más investigadores a realizarlo. Además, se debe tener en cuenta que para el tratamiento de un trastorno se usa un componente psicoactivo con efectos negativos, como es el THC, del cual pueden derivar más problemas psicológicos a largo plazo. Por lo tanto, para conseguir una mayor seguridad y eficacia, recientemente se han considerado nuevos enfoques farmacológicos usando sólo el CBD, compuesto que no posee efectos gratificantes (por lo tanto, no tiene potencial adictivo), y con demostrados efectos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos. De hecho, en un modelo animal que simula las alteraciones inducidas por la abstinencia a cannabis se observó que el CBD produce una mejoría significativa, atenuando la hiperactividad, conducta ansiosa y los signos somáticos de abstinencia inducidos por el cese de la administración del cannabinoide CP-55,940²².

Como se ha comentado, el CBD actúa en más de 65 dianas diferentes aparte del SEC⁵. Al igual que con la terapia sustitutiva, se han realizado ensayos clínicos para estudiar el uso de CBD, aunque en mucha menor cantidad hasta el momento. En estos se demuestra que su administración controla los síntomas de abstinencia que padecen los sujetos con TUC al cesar el consumo de cannabis y atenúa los efectos psicotrópicos del THC oral. También mejora los síntomas depresivos y psicóticos característicos en consumidores habituales de cannabis. Por estas razones, se ha estudiado el CBD como opción terapéutica para tratar diferentes trastornos por consumo de sustancias: estimulantes, opioides, nicotina y cannabis⁵. En voluntarios sanos se ha comprobado que el CBD oral revierte los efectos psicomiméticos orales agudos provocados por el THC, atenuando los efectos ansiogénicos y contrarrestando los efectos perjudiciales del THC. Esto sugiere cierta utilidad del CBD para individuos con psicosis y TUC concomitante, ya que en pacientes jóvenes y que padecen un primer episodio de psicosis es más común el TUC, relacionado también con rasgos esquizofrénicos. Aun así, la mayoría de los beneficios encontrados se basan en estudios con tamaño de muestra muy pequeños, por lo que se necesitaría una mayor investigación²³. Otras publicaciones también sugieren que el CBD ejerce efectos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia²⁴, donde su administración presenta efectos ansiolíticos agudos en pacientes que padecen trastornos de ansiedad social generalizada. Otro informe refleja que la administración prolongada de CBD a un paciente con TUC redujo los síntomas de ansiedad, mejoró la calidad de vida en general y evitó que el paciente recayera en el consumo de cannabis²⁵.

Algunos autores han llegado a proponer que el CBD fuera más o menos efectivo según el grado de dependencia de cannabis que presente el sujeto. De esta forma, los pacientes con TUC y una alta dependencia hacia el cannabis, presentarían una mayor eficacia en un tratamiento basado en CBD²⁶. Cabe destacar que, aunque hay datos que avalan al CBD como una herramienta farmacológica útil para conseguir reducir el deseo de consumo y la euforia asociada, resulta importante la asociación con terapias psicosociales como la TCC o TMM, para incrementar la motivación de los pacientes y conseguir que cesen el consumo.

Por lo tanto, tras los datos recopilados en el presente trabajo se puede sugerir que un tratamiento prolongado con CBD presentaría efectos prometedores en la mejora de los síntomas psicológicos y cognitivos en consumidores habituales de cannabis. Las evidencias recopiladas sugieren que para reducir los síntomas de abstinencia presentes en pacientes con TUC basta con administrar de forma aguda CBD, mientras que para ayudar a dejar de consumir cannabis se debe prolongar el tratamiento con CBD en el tiempo ²⁴. De nuevo, este tratamiento con CBD será siempre más efectivo si se combina con tratamiento psicológico (TCC o TMM).

Finalmente, es importante comentar que todavía falta evidencia empírica y son necesarios más estudios para valorar con mayor precisión la utilidad del CBD en el tratamiento del TUC, ya que la mayoría de las investigaciones se centran en la terapia combinada THC:CBD. Además, la mayoría de los ensayos clínicos realizados con CBD en monoterapia hasta el momento son escasos, de corta duración y con muy pocos sujetos, por lo que se deberían realizar más ensayos donde se incremente especialmente el número de pacientes y se prolonguen en el tiempo. Asimismo, también será importante contar con más información sobre diferentes pautas posológicas, así como analizar qué mecanismos pueden subyacer a los potenciales beneficios del CBD en el manejo del TUC.

6. CONCLUSIONES

- Actualmente no hay un tratamiento indicado para el abordaje terapéutico de los pacientes con diagnóstico de TUC, por lo que es necesario buscar nuevas estrategias seguras y eficaces.
- El uso de CBD es seguro, como se ha demostrado en diferentes ensayos clínicos y preclínicos publicados, en los que se muestra la ausencia de efectos reforzantes o potencial adictivo.
- Los efectos ansiolíticos, antidepresivos y antipsicóticos derivados del tratamiento con CBD se pueden enfocar a tratar diferentes trastornos psiquiátricos que puedan asociarse al TUC.
- El tratamiento con CBD asociado a THC ha demostrado ser útil en el manejo de los síntomas que acompañan al síndrome de abstinencia a cannabis.
- La administración del CBD aislado podría presentar ventajas frente a la combinación de THC:CBD, especialmente derivadas de su mayor seguridad en regímenes de tratamiento prolongados.
- De manera conjunta, los resultados que se han recopilado en este trabajo señalan al CBD como una herramienta con potencial terapéutico en el tratamiento del TUC, pero es necesaria una mayor investigación clínica y preclínica.

7. ANEXO: ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
THC	Delta-9-tetrahidrocannabinol
CBD	Cannabidiol
TUC	Trastorno por Uso de Cannabis
DSM-V	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (Quinta edición)
SEC	Sistema Endocannabinoide
SNC	Sistema Nervioso Central
rCB1	Receptor Cannabinoide 1
rCB2	Receptor Cannabinoide 2
AEA	Anandamida
2-AG	2-Araquidonilglicerol
NADA	N-araquidonil-dopamina
FAAH	Amidohidrolasa de Ácidos Grados
MAGL	Monoacilglicerol Lipasa
DA	Dopamina
Glut	Glutamato
eCB	Endocannabinoides
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration, Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos
TMM	Terapia de Mejora Motivacional
TCC	Terapia Cognitiva Conductual
PAE	Psicoterapia de Apoyo Expresivo
MC	Manejo de Contingencias
DeCS	Descriptores de Ciencias de la Salud
MeSH	Medical Subject Heading
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado
CP-55,940	Agonista cannabinoide sintético con acción potente y selectiva sobre los rCB1
TH	Tirosina Hidroxilasa
CNR2	Gen que codifica para el rCB2
OPRM1	Gen que codifica para el receptor mu opioide (rMO)
CNR1	Gen que codifica para el rCB1
ATV	Área del Tegmento Ventral
NAcc	Núcleo Accumbens
EA	Evento Adverso

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Morgan, C.J., et al., *Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis*. *Neuropsychopharmacology*, 2010. **35**(9): p. 1879-85.
2. S.R.B., M.I.D.a.W., *Cannabis Use Disorders*. Introduction to Cannabis Use Disorders. 2019.
3. Hasin, D.S., *US Epidemiology of Cannabis Use and Associated Problems*. *Neuropsychopharmacology*, 2018. **43**(1): p. 195-212.
4. Patel J, M.R., *Cannabis Use Disorder*. 2019, StatPearls: StatPearls Publishing.
5. Chye, Y., et al., *The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder*. *Front Psychiatry*, 2019. **10**: p. 63.
6. Bloomfield, M.A., et al., *The effects of Delta(9)-tetrahydrocannabinol on the dopamine system*. *Nature*, 2016. **539**(7629): p. 369-377.
7. Garcia-Gutierrez, M.S., Navarrete F, Viudez-Martínez, A., Gasparyan A., Caparrós E. and Manzanares J, *Cannabis Use Disorders*. *Cannabidiol and Cannabis Use Disorder*. 2019: Springer. 31-42.
8. Viudez-Martinez, A., et al., *Cannabidiol does not display drug abuse potential in mice behavior*. *Acta Pharmacol Sin*, 2019. **40**(3): p. 358-364.
9. Allsop, D.J., et al., *Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal*. *Clin Pharmacol Ther*, 2015. **97**(6): p. 571-4.
10. Allsop, D.J., et al., *Nabiximols as an agonist replacement therapy during cannabis withdrawal: a randomized clinical trial*. *JAMA Psychiatry*, 2014. **71**(3): p. 281-91.
11. Trigo, J.M., et al., *Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence: A Case Series*. *J Addict Med*, 2016. **10**(4): p. 274-9.
12. Trigo J., L.F.B., *Sativex and Behavioral-relapse Prevention Strategy in Cannabis Dependence*. 2012.
13. Trigo, J.M., et al., *Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial*. *PLoS One*, 2018. **13**(1): p. e0190768.
14. Bhardwaj, A.K., et al., *Randomised Controlled Trial (RCT) of cannabinoid replacement therapy (Nabiximols) for the management of treatment-resistant cannabis dependent patients: a study protocol*. *BMC Psychiatry*, 2018. **18**(1): p. 140.
15. Lintzeris, N., et al., *Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Intern Med*, 2019.
16. Crippa, J.A., et al., *Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report*. *J Clin Pharm Ther*, 2013. **38**(2): p. 162-4.
17. Navarrete, F., A. Aracil-Fernandez, and J. Manzanares, *Cannabidiol regulates behavioural alterations and gene expression changes induced by spontaneous cannabinoid withdrawal*. *Br J Pharmacol*, 2018. **175**(13): p. 2676-2688.
18. Solowij, N., et al., *Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial*. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2018. **3**(1): p. 21-34.
19. University College, L., *Cannabidiol: a Novel Intervention for Cannabis Use Problems?* 2014.
20. Kevin, H.P., *Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder (CBD)*. 2017.
21. Laczkovics, C., et al., *Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression*. *Neuropsychiatr*, 2020.
22. al., S.E.e., *Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings*, in *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2019. p. 60-5.
23. Hahn, B., *The Potential of Cannabidiol Treatment for Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis*. *Schizophr Bull*, 2018. **44**(1): p. 46-53.

24. Mandolini, G.M., et al., *Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: a critical overview*. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2018. **27**(4): p. 327-335.
25. Shannon, S. and J. Opila-Lehman, *Cannabidiol Oil for Decreasing Addictive Use of Marijuana: A Case Report*. *Integr Med (Encinitas)*, 2015. **14**(6): p. 31-5.
26. Batalla, A., et al., *The Potential of Cannabidiol as a Treatment for Psychosis and Addiction: Who Benefits Most? A Systematic Review*. *J Clin Med*, 2019. **8**(7).

