

ARTÍCULO DE REVISIÓN

El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría

Cannabidiol and its indications in psychiatry / Canabidiol e suas indicações em psiquiatria

Juan Fernando Muñoz Ramírez¹

Fecha de recibido:
26 de julio de 2020

Fecha de aprobación:
3 de noviembre de 2020.

RESUMEN

Esta revisión abarca la historia, el origen, la síntesis biológica del cannabidiol (CBD), su interacción con el sistema de cannabinoides endógenos, las presentaciones para uso clínico, su farmacocinética, tolerabilidad y la evidencia actual de los usos en psiquiatría. Además del origen de su nombre y las precisiones de la taxonomía botánica de la cannabis, es de interés conocer a partir de estudios de polen fósil la cronología y ruta que siguió ancestralmente hasta la llegada a Europa y cómo allí se inició su estudio con la idea de introducirla en la farmacopea del momento y como modelo de estudio de trastornos cerebrales como las psicosis. Jacques Joseph Moreau de Tours (1804-1884), psiquiatra francés, la usó en forma de hachís y propició el consumo experimental por intelectuales de la época. Basado en la presunción de que intelectuales e individuos con una educación eran sujetos de estudio que podían proveer relatos más detallados y floridos de las experiencias vividas bajo sus efectos, Moreau de Tours concibió por primera vez que los efectos de la cannabis eran un paradigma experimental para el estudio de las psicosis. Luego experimentó su uso terapéutico con resultados negativos. En el caso del CBD, extraído de la cannabis, la psiquiatría contemporánea podría vislumbrar resultados más promisorios a través de la investigación clínica en diferentes indicaciones.

Palabras clave: cannabidiol; cannabis; psiquiatría; tratamiento

ABSTRACT

This review covers the history, origin, and biological synthesis of Cannabidiol (CBD), together with its interaction with the endogenous cannabinoid system, its options for clinical use, its pharmacokinetics, its tolerability, and current evidence for indications in psychiatry. In addition to the origin of its name and the details of the botanical taxonomy of cannabis, it is a matter of interest to review fossil pollen studies to help us trace the chronology and route that it followed until it got to be known in Europe, and how was included in the pharmacological studies of the time, with the aim to use it as a model for studying brain disorders such as psychoses. French psychiatrist Jacques Joseph Moreau de Tours (1804-1884) used it in the form of hashish and encouraged its experimental consumption by intellectuals and famous artists of the time, who were then asked to provide detailed descriptions of their experiences under the effects of cannabis. Moreau de Tours was the first to conceive that the effects of cannabis were an experimental paradigm for the study of psychoses. He went on to experiment its therapeutic use with negative results. In the case of CBD, extracted from cannabis, contemporary psychiatry could foresee more promising results in its therapeutic effects through clinical research in different indications.

Keywords: cannabidiol; cannabis; psychiatry; treatment

RESUMO

Esta revisão cobre a história, origem, síntese biológica do canabidiol (CBD), sua interação com o sistema canabinoide endógeno, apresentações para uso clínico, sua farmacoci-

Forma de citar este artículo:

Muñoz JF. El cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría. Med UPB. 2021;40(1):65-76.
DOI:10.18566/medupb.v40n1.a09

¹ Grupo de Investigación Sosteli. Rionegro, Colombia.

Dirección de correspondencia: Juan Fernando Muñoz Ramírez.
Correo electrónico: juan.munoz.md@gmail.com

nética, tolerabilidad e evidências atuais de uso em psiquiatria. Além da origem do seu nome e dos detalhes da taxonomia botânica da cannabis, é interessante saber pelos estudos do pólen fóssil a cronologia e o percurso que ele percorreu ancestralmente até chegar à Europa e como começou seu estudo com a ideia lá para introduzi-lo na farmacopeia do momento e como um modelo para estudar distúrbios cerebrais como as psicoses. Jacques Joseph Moreau de Tours (1804-1884), psiquiatra francês, utilizou-o na forma de haxixe e estimulou o consumo experimental pelos intelectuais da época. Com base na suposição de que intelectuais e indivíduos educados eram sujeitos de estudo que poderiam fornecer relatos mais detalhados e floreados de experiências sob sua influência, Moreau de Tours primeiro concebeu que os efeitos da cannabis eram um paradigma experimental para o estudo das psicoses. Ele então experimentou seu uso terapêutico com resultados negativos. No caso do CBD, extraído da cannabis, a psiquiatria contemporânea poderia ver resultados mais promissores por meio de pesquisas clínicas em diferentes indicações.

Palavras-chave: canabidiol; cannabis; psiquiatria; tratamento

INTRODUCCIÓN

En este artículo se presentan las conclusiones de la revisión bibliográfica acerca de la historia, el origen, la síntesis biológica del cannabidiol (CBD), su interacción con el sistema de cannabinoides endógenos, las presentaciones para uso clínico, su farmacocinética, tolerabilidad y la evidencia actual de los usos y las indicaciones en psiquiatría. Como se referenciará más adelante, ya hay en Colombia un marco regulatorio que establece condiciones para el acceso seguro y uso médico de los derivados de cannabis. Pero aún no hay indicaciones aprobadas excepto en epilepsia, a pesar de que hay evidencias preliminares que apoyarían el uso en diversas enfermedades psiquiátricas y un campo abierto para la investigación clínica en esta especialidad; con la posibilidad de encontrar evidencias mayores para la aprobación en diversas indicaciones.

Cannabis significa “como vara” aludiendo a los tallos rectos. Sativa significa “sembrada por propagación” nombrada así por Leonhart Fuchs hacia 1542 y descrita por Linneo en 1753 en su obra *Species plantarum*¹. En la taxonomía botánica, cannabis es un género de la familia *Cannabaceae* con varias especies: *Cannabis sativa*, *Cannabis indica*, y *Cannabis ruderalis*. Sin embargo, existen interpretaciones evolutivas conflictivas y diferentes clasificaciones debido a las relaciones entre formas domesticadas y silvestres, hasta el punto de considerar

que se trata de una única especie, *C. sativa*, con diferentes subespecies².

Un metaanálisis de 88 estudios de polen fósil ubicó el origen de la cannabis en la provincia de Ningxià (China) hace 19 millones de años y un mapa de estudios de polen fósil construido con sistemas de información geográfica identificó el noroeste de la meseta del Tíbet como centro de origen³.

La dispersión a Europa se efectuó por transporte humano, al parecer por los escitas en el 700 a. de C., pueblo que habitaba la región llamada Escitia, al norte del mar Negro, en lo que hoy es Ucrania, sur de Rusia, Azerbaiyán, Kazajistán y Polonia, desde el siglo VII a. de C., hasta el siglo III d. de C. En 1843 el médico irlandés *sir* William Brooke O’Shaughnessy publicó un artículo acerca de las propiedades del aceite de cáñamo para el uso medicinal como analgésico y antiepiléptico⁴.

El psiquiatra Jean Étienne Dominique Esquirol (1772-1840) postulaba que ciertas enfermedades mentales eran trastornos de la atención y el tratamiento para los pacientes era distraerlos y divertirlos permitiéndoles vivir experiencias más allá de sus ideas fijas, con lo cual se constituyó el viaje terapéutico. Jacques-Joseph Moreau (1804-1884), psiquiatra francés, fue asistente de Esquirol y desde 1824 acompañó por más de 15 años los viajes de pacientes a Suiza, Oriente Medio y África, donde conoció el hachís, proveniente de la cannabis. Los relatos de los efectos de la

sustancia que los orientales imbuían de supersticiones, y la estabilidad mental que tenían cuando no estaban bajo sus efectos, llevó a pensar a Moreau de Tours que dichos efectos eran alucinaciones. Experimentó en sí mismo con la sustancia y concluyó que las psicosis y la intoxicación con hachís eran análogas. De esa manera, su foco epistemológico se constituyó en el estudio de la psicosis con los efectos del hachís como modelo experimental, con la ventaja de que el paciente conservaba la conciencia e introspección sobre la alteración del pensamiento que había tenido bajo los efectos de la sustancia⁵.

Moreau de Tours postuló que las psicosis eran causadas por una alteración dinámica en la función cerebral que ocasionaba una descompensación. Esta era una condición heredada que provocaba una alteración en la irrigación cerebral, debilitaba la voluntad de la persona y la llevaba a la locura, la criminalidad y la adicción. No tuvo éxito Moreau de Tours con los intentos de tratamiento psicofarmacológico que realizó con cannabis, pero reafirmó la base orgánica de las psicosis y dejó un conocimiento amplio de los efectos de la cannabis para su estudio por la psiquiatría en épocas como la actual. En 1945 se publicó *El hachís y la enfermedad mental: estudios psicológicos* por Jacques Joseph Moreau⁵.

En esta revisión se reseñan estudios con evidencias preliminares sobre el uso del CBD en condiciones diversas como trastornos de ansiedad, adicciones, esquizofrenia, autismo y trastornos del sueño. Con el término MeSH “cannabidiol” se seleccionaron de PubMed todas las publicaciones relevantes a los aspectos que abarca esta revisión hasta junio de 2020. Respecto a la utilidad clínica del CBD en psiquiatría, se reseñan solo reportes de casos, series de pacientes o pruebas clínicas en humanos.

TEMA CENTRAL

Síntesis biológica del cannabidiol y fitocannabinoides

Los cannabinoides y los terpenoides son metabolitos secundarios de la planta, así llamados porque no son indispensables para su crecimiento, desarrollo y reproducción. Se acumulan principalmente dentro de los tricomas los cuales son excrescencias superficiales en las flores de la planta que pueden ser glandulares o no. Los tricomas glandulares son el principal almacén de cannabinoides. De *Cannabis sativa* se han aislado más de 143 cannabinoides^{6,7,8}, pero los principales son delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) que tiene propiedades psicotrópicas y el CBD que no las posee, aunque hay otras plantas que pueden producir a menor escala y con menor afinidad metabolitos con capacidad de interactuar con el

sistema cannabinoide endógeno (SCE) y sus receptores en el cuerpo humano⁹.

El SCE es un regulador de la homeostasis endógena presente en el reino animal, el cual, en respuesta a diversos estresores celulares, activa una red de procesos restauradores de la homeostasis modulando diferentes funciones de los sistemas nervioso central y periférico, gastrointestinal, genitourinario, la piel y el sistema inmune; y funciones como el dolor, la percepción, la memoria y los estados afectivos¹⁰.

Todas las partes de la planta con excepción de las semillas contienen cannabinoides, pero estos se acumulan principalmente en los tricomas que cubren densamente las superficies de las flores femeninas y en menor grado el follaje de plantas femeninas y masculinas. El contenido de THC en flores pistiladas (de género femenino) va del 10 al 12% y en las hojas entre el 1 y el 2%. Las plantas del género masculino tienen pocos tricomas glandulares y en consecuencia producen pocos cannabinoides y terpenos.

El ácido cannabigerólico (CBGA) es el precursor central de los cannabinoides, el cual proviene por vía de una prenil transferasa del geranyl pirofosfato y el ácido olivetólico. El CBGA por vía de tres enzimas: sintetasa de ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (delta-9-THCA), sintasa de ácido cannabidiólico (CBDA) o sintasa de ácido cannabícroménico (CBCA) formará:

- Ácido delta-9-tetrahidrocannabinólico (delta-9-THCA)
- Ácido cannabidiólico (CBDA)
- Ácido cannabícroménico (CBCA)

La descarboxilación de los productos anteriores a través de calor o luz produce las formas activas biológicamente: delta-9-tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabícromeno¹¹.

Estos principios activos de la cannabis fueron esquivos a los investigadores en sus intentos de aislarlos por el alto número de constituyentes, más de 143 diferentes, y la ausencia de técnicas de separación química. Solo hasta 1964 Marcel Mechoulam, israelí, dilucidó el principio activo: delta-9-tetrahidrocannabinol (THC)¹². Tres años después el THC fue sintetizado. A pesar de la gran cantidad de principios activos presentes en la planta, solo el THC tiene propiedades psicoactivas: alegría, hilaridad, excitación, disociación del pensamiento, alteraciones en la percepción del espacio y el tiempo, ilusiones, alucinaciones, entre otras¹³. El segundo mayor constituyente de la planta es el CBD, que había sido aislado en 1930, pero solo dilucidada su estructura en 1963, también por el grupo liderado por Marcel Mechoulam¹⁴.

A principios de la década de 1970, se comprobó que el CBD previene los efectos deletéreos de las altas dosis de THC en voluntarios sanos y que atenúa sus efectos psicoactivos y ansiogénicos. Esto dio para pensar que más allá de ser un antagonista de un probable receptor

para THC en el sistema nervioso central (SNC), el CBD poseía propiedades ansiolíticas y de otros tipos (Figura 1).

Figura 1. Composición química del CBD y del THC.

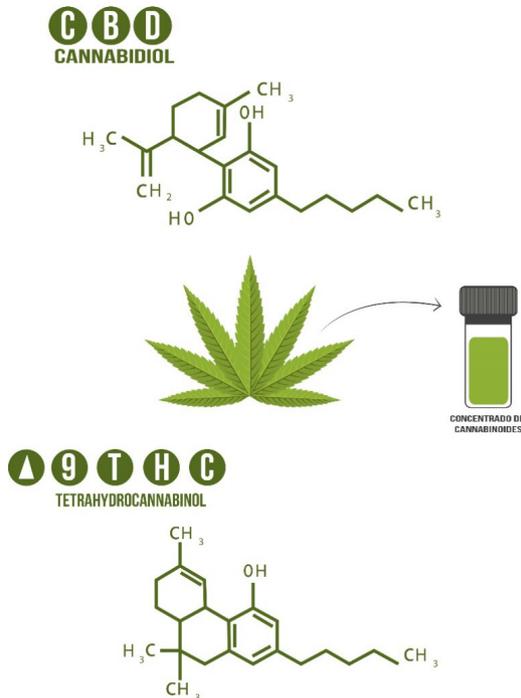


Figura original propiedad del autor.

La cantidad de THC y CBD varía según la variedad de la planta. Cultivadas legalmente con fines médicos y científicos, las plantas no pueden poseer más del 0.3% al 1% de THC en peso seco, según el país donde se cultive. Las plantas cultivadas para uso recreativo suelen contener cantidades más altas de THC que las cultivadas industrialmente. Mediciones realizadas en los Estados Unidos de América registraban un 3.4% de THC y un 0.3% de CBD en plantas cultivadas para uso recreativo en 1993. Pero en 2008 registraban un 8.8% de THC y un 0.4% de CBD. Se han encontrado cultivares (variedades de cultivo) de cannabis hasta con un 25% de THC. Lo anterior podría explicar el alto riesgo de episodios psicóticos en los consumidores de marihuana en los últimos 10 años¹⁵.

Sistema cannabinoide endógeno y mecanismo de acción del CBD

El SCE es una red reguladora de la homeostasis corporal que modula diferentes procesos en el SNC y el sistema nervioso periférico (SNP), los sistemas gastrointestinal, genitourinario, inmune, así como en la piel y la percepción¹⁶ (Figura 2). El SCE posee dos receptores

principales. Receptor de cannabinoides 1 (CB1) presente en el SNC y el SNP. Hay una alta densidad de receptores en los ganglios basales. También en el cerebelo, el hipocampo y la corteza cerebral. Se encuentran niveles moderados en el tallo cerebral, hipotálamo, amígdala y menor presencia en muchos otros órganos, como timo, bazo, médula ósea, corazón, hígado páncreas, próstata, pulmones, glándulas suprarrenales y ovarios¹⁷. El receptor de cannabinoides 2 (CB2) está presente en el sistema inmune y linfático, en corazón, hígado, páncreas, médula ósea y pulmón. También los hay en el SNC, aunque en menor concentración que en la periferia¹⁸.

Hay dos cannabinoides endógenos principales que interactúan con ellos: la anandamida o araquidonil-etanolamida (AEA) y el 2-araquidilglicerol (2-AG). Existen otros receptores no cannabinoides que participan en dicho sistema: receptores de proteína G-55 (GPR-55); receptor transitorio de potencial, miembro 1 de la subfamilia V de canales de cationes (TRPV1); receptores 5HT, y receptores de adenosina¹⁸.

Figura 2. Sistemas y órganos del cuerpo humano donde actúan los cannabinoides endógenos.

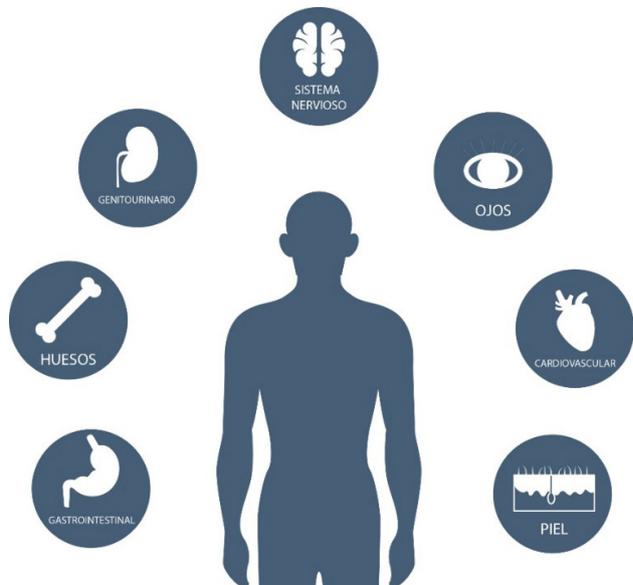


Figura original propiedad del autor.

Tanto la AEA como el 2-AG son lípidos que se sintetizan según la necesidad en neuronas posganglionares, y se difunden de manera retrógrada para interactuar con receptores en las neuronas preganglionares. Esta acción como mensajeros retrógrados lleva a que la activación de los receptores CB1 reduzca la liberación de neurotransmisores, independiente del neurotransmisor involucrado: serotonina, ácido gamma-aminobutírico

(GABA), liberación de corticosterona en la respuesta al estrés, glutamato, noradrenalina o dopamina. Los receptores CB1 están localizados en el ámbito presináptico en axones de circuitos glutamatergicos y gabaérgicos¹⁹.

Cuando una terminal presináptica libera glutamato, se activan receptores metabotrópicos e ionotrópicos de glutamato induciendo entrada de calcio en la neurona postsináptica, la cual a su vez activa la generación de 2-AG a partir de fosfolipasa C y de lipasa de diacilglicerol (DAG). Inicialmente el precursor DAG es formado a partir de fosfolípidos de membrana hidrolizados por fosfolipasa C. Luego el DAG es hidrolizado por la alfa-diacilglicerasa para producir 2-AG. La AEA, cuyo nombre proviene del sánscrito “andana” que significa éxtasis o felicidad suprema, es sintetizada a partir de la fosfatidiletanolamina presente en la membrana celular por la activación de dos enzimas: N-acetiltransferasa y fosfolipasa D. Tanto la AEA como el 2-AG son liberados por la neurona postsináptica, viajan en sentido inverso a la neurona presináptica y activan los receptores CB1¹⁹.

El CBD inhibe la recaptación de adenosina y tiene efectos antioxidantes²⁰. Es agonista de los receptores de serotonina 5-HT1A, es agonista parcial de receptores de dopamina D2 similar al aripiprazol, inhibe la recaptación y el metabolismo de la AEA lo cual le permite ejercer propiedades ansiolíticas. No tiene afinidad significativa por los receptores CB1 y CB2, pero funciona como un modulador alostérico negativo del receptor CB1. El CBD puede contrarrestar o atenuar los efectos intoxicantes de delta-9-THC en el SNC por su acción como modulador alostérico negativo. Un modulador alostérico es un agente que se une a un sitio no principal (ortostérico) del receptor alterando la interacción con sus ligandos, interacción que es potenciada en el caso de un modulador alostérico positivo o disminuida en el caso de un modulador alostérico negativo. El CBD debilita la capacidad del receptor CB1 para ligarse con delta-9-THC al cambiar la forma del receptor. También bloquea la conversión del delta-9-THC a su metabolito más intoxicante que es el 11-hidroxi-THC²¹ (Figura 3).

Cannabidiol y sus presentaciones fitoquímicas para uso clínico

La planta de cannabis, sus resinas, extractos y productos derivados están sujetos a controles internacionales que regulan su uso industrial y recreativo²². El THC es una sustancia psicoactiva controlada y su uso prohibido por diversas regulaciones internacionales²³. Algunos países como Holanda, España, algunos estados de los Estados Unidos, Canadá, Uruguay y Colombia, entre otros, han despenalizado su uso recreativo. El uso medicinal del THC y del CBD también está siendo objeto de regulaciones, las cuales varían ampliamente en atención a

Figura 3. Modo de acción de los cannabinoides endógenos.

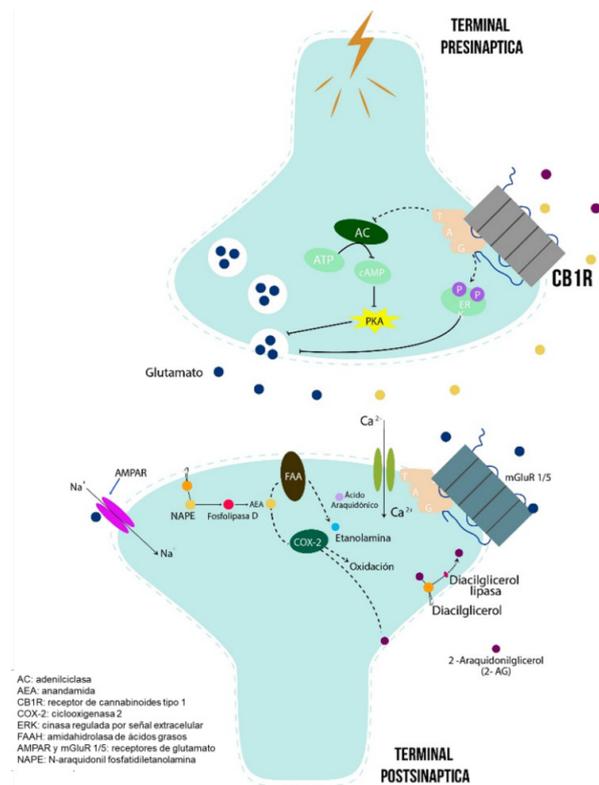


Figura original, propiedad del autor.

que el CBD no es una sustancia psicoactiva y su uso no está prohibido, pero el procesamiento y la fabricación de presentaciones para uso comercial tanto en combinación (THC + CBD) como CBD tienen particularidades que es pertinente explicar.

En Europa los productos basados en CBD no son controlados ni sujetos a regulaciones que obliguen al fabricante a especificar análisis cualitativos y cuantitativos de la presentación, así como dosis, ruta de administración o fecha de vencimiento, a excepción de preparaciones magistrales de CBD para uso médico, las cuales están reguladas en países como Alemania, Holanda e Italia²⁴.

En Colombia, la Ley 1787 de 2016 creó el marco regulatorio que establece el acceso seguro e informado al uso médico y científico de la cannabis y sus derivados en el territorio colombiano²⁵, y en 2017 se publicó el Decreto 613 que reglamentó dicha ley²⁶. En este hay varios artículos que son de especial interés para los médicos:

- El artículo 2.8.11.3.2 dice: “en caso de ser un producto terminado con cannabis psicoactivo solo podrá tener fines médicos, y en el caso de productos terminados con cannabis no psicoactivo no hay restricciones de uso”.
- El artículo 2.8.11.3.5 dice: “los productos terminados que se elaboren a partir de derivados no psicoactivos

no necesitarán para su venta ser de control especial"; este es el caso del CBD.

La extracción de los componentes fitoquímicos de la cannabis para uso farmacológico en medicina se realiza por varios métodos. Uno es el uso de solventes como el etanol, la nafta y el éter (los cuales pueden dejar residuos o impurezas tóxicas). También se usan solventes orgánicos como el aceite de oliva o el aceite de coco, pero los procedimientos anteriores tienen la desventaja de que la composición cualitativa y cuantitativa de los productos finales puede ser afectada por variables como la temperatura y el tiempo de extracción ocasionando variaciones en la concentración final de cannabinoides²⁷. El método conocido como extracción por fluidos supercríticos usa como solvente dióxido de carbono (CO₂) a alta presión. Todos los métodos anteriores pueden producir extractos de THC y CBD que además albergarán otros fitocannabinoides que vienen en mínimas cantidades o son productos transitorios por almacenamiento o procesamiento, y componentes biológicamente activos como terpenos y flavonoides²⁸.

La pureza de las preparaciones magistrales o de laboratorio para uso medicinal se evalúa a través de métodos fisicoquímicos como la cromatografía gaseosa y cromatografía líquida de alto desempeño. Estos métodos permiten establecer el contenido de cannabinoides y terpenos entre otros constituyentes asegurando la presencia o no de las cantidades establecidas por el fabricante y la pureza del producto²⁹.

La variedad de cannabis que se cultive, y los métodos y las condiciones de cultivo y procesamiento, almacenamiento y envase, pueden ser factores determinantes en la presencia o ausencia de constituyentes biológicos y químicos presentes en una formulación de CBD para uso médico. En una preparación oleosa de CBD, además de otros cannabinoides en mínima cantidad, hay componentes volátiles entre los cuales el 90% son terpenos, además de ésteres, alcoholes, aldehídos y cetonas, aunque el método de extracción mediante CO₂ supercrítico permite modificar la composición de acuerdo con las variaciones de presión y temperatura. Por tanto, establecer el perfil cualitativo y cuantitativo de todo el espectro de componentes es un procedimiento de aseguramiento de la calidad a cumplir por todas las preparaciones o formulaciones de CBD para uso médico³⁰.

Terpenos y efecto séquito

Los terpenos son compuestos comunes en las plantas, son responsables del olor y el sabor y algunos tienen efectos biológicos. En la cannabis puede haber más de 200 terpenos diferentes y confieren a la planta el olor característico que la diferencia de otras. Son volátiles, y

los más comunes en las partes más altas de la planta son el beta-mirceno y beta-cariofileno³¹.

Pueden ser relevantes a los efectos farmacológicos de la cannabis si están presentes en concentraciones de 0.05% o más, aunque en los tricomas glandulares su presencia puede rondar hasta el 10% en concentración. Algunos surgen por las síntesis de terpenos presentes en la planta y otros por oxidación durante el procesamiento y almacenamiento³².

Son lipofílicos e interactúan con membranas, segundos mensajeros, canales iónicos, enzimas y receptores de neurotransmisores. Su presencia en la cannabis depende de la expresión de genes a lo largo del desarrollo de la planta o en respuesta a efectos ambientales. Se ha documentado la actividad farmacológica sinérgica de algunos terpenos con el CBD: el limoneno como ansiolítico, alfa-pineno como antiinflamatorio, beta-mirceno como analgésico y antiinflamatorio, linalool como ansiolítico, analgésico y anticonvulsivante, y el beta-cariofileno en el tratamiento de adicciones³³.

Los efectos farmacológicos de los cannabinoides para uso médico como CBD y THC podrían ser sinergizados, ampliados u optimizados, en términos de dosis-efecto o de eficacia, por la presencia de terpenos y cannabinoides menores en el extracto de la planta, a diferencia del extracto refinado o la molécula de síntesis química. Se han documentado estas variaciones en cultivos celulares, modelos animales y pocos estudios en humanos, en el caso de efectos analgésicos y antiepilépticos, pero se proponen posibles combinaciones de extractos que podrían sinergizar los efectos de terpenos y cannabinoides para su uso en trastornos de ansiedad, depresión y adicciones³³. Hacen falta mayores evidencias, pero es un área de intensa investigación.

Farmacocinética del CBD

El CBD para uso médico viene en forma líquida oleosa para uso por vía oral. Por su liposolubilidad puede absorberse rápidamente por la mucosa y evitar el metabolismo del primer paso en el hígado, aunque un porcentaje de esa dosis tiene absorción oral (también podría producirse mediante dispositivos como parches o aerosol). Después de una dosis oral, el tiempo para la concentración plasmática máxima es de 4 a 5 horas. La concentración plasmática aumenta cuando se administra después de una comida alta en grasas. La vida media se estima en 10 a 17 horas y la vida media de eliminación es de 60 horas aproximadamente. Un metaanálisis de dosis en estudios en humanos registra dosis entre 1mg/kg y 50mg/kg de peso con buena tolerancia³⁴.

Taylor et al. en 2018 suministraron a adultos sanos dosis entre 1 500mg y 6 000mg por día reportando

efectos secundarios entre leves y moderados. Los más frecuentes fueron cefalea, mareo, diarrea y somnolencia³⁵.

El CBD es metabolizado por el hígado a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP), especialmente las isoenzimas de las familias CYP3A4 y CYP2C19. Sus metabolitos son excretados en las heces y en menor grado en la orina. El CBD inhibe las CYP3A4 y CYP2C19, por lo cual aumenta los niveles de clobazam en un 60%. También aumenta los niveles de antidepressivos, antipsicóticos, opioides, benzodiazepinas e inmunosupresores. Aumenta también los niveles de warfarina e inhibidores de bomba de protones. La carbamazepina, el fenobarbital, el topiramato, la fenitoína y rifampicina disminuyen los niveles de CBD. La fluoxetina, la fluvoxamina y el ketoconazol aumentan la biodisponibilidad del CBD³⁶.

Tolerabilidad (niños y ancianos)

En niños se han realizado múltiples estudios clínicos con CBD para el tratamiento de la epilepsia que documentan la buena tolerabilidad. Los efectos secundarios se reportan entre el 10 y el 20% siendo los más frecuentes fatigabilidad, diarrea, somnolencia y disminución del apetito³⁷. Con respecto a los ancianos, un estudio de 2 736 mayores de 65 años en tratamiento con CBD o THC medicinal reportó luego de seis meses en el 31.7% al menos un evento adverso entre los cuales los más comunes fueron mareo y boca seca. El 53.4% informaron una o más caídas en los seis meses precedentes al inicio del tratamiento. Un 21.9% reportaron una o más caídas después del inicio del tratamiento³⁸.

Cannabidiol y sus indicaciones en psiquiatría

Trastornos de ansiedad

Se define ansiedad como una respuesta emocional y conductual frente a una amenaza presente o anticipada (real o imaginaria). Dicha respuesta comprende unos procesos de pensamiento implícitos y explícitos, activación del sistema nervioso autónomo (SNA), cascada de eventos neuroendocrinos, aumento en la tensión del sistema musculoesquelético y malestar en el individuo³⁹. La respuesta al estrés también actúa como correlato neurofisiológico normal de la ansiedad. Produce una descarga simpática originada en el hipotálamo provocando la liberación de catecolaminas. El componente neuroendocrino está dado por la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal aumentando los corticosteroides circulantes y terminando en una respuesta multisistémica³⁹.

La respuesta al estrés origina un flujo de información hacia las amígdalas cerebrales donde ocurre la detección

preconsciente de la amenaza. Dicha información recibe una calificación emocional y es comparada con experiencias previas del individuo a través de comunicación con la corteza prefrontal medial y el hipocampo, cuyos impulsos atenúan y modulan la respuesta de las amígdalas cerebrales. El sistema cannabinoide endógeno desempeña un rol regulador homeostático en la respuesta al estrés. El estrés agudo a través de la hormona liberadora de corticotropina, por su parte, ocasiona una disminución rápida de la anandamida (AEA) debido a un aumento de la actividad de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), que es la enzima que hidroliza la AEA⁴⁰.

En las décadas de 1970 y 19780, diversos estudios demostraron que el CBD podía bloquear los efectos del THC en modelos animales y atenuar los efectos psicotrópicos y ansiogénicos del THC en humanos⁴¹. En 1982 se documentó por primera vez el efecto ansiolítico del CBD en humanos. En ese estudio doble ciego se comparó la reducción de la ansiedad producida por THC al administrar CBD, placebo o diazepam⁴². Se ha evaluado el efecto ansiolítico de CBD en dosis de 400 mg en comparación con placebo en voluntarios sanos. Mediante tomografía por emisión de positrones (SPECT) se observaron las áreas cerebrales relacionadas con este efecto ansiolítico encontrando alta correlación con el metabolismo del complejo amígdala-hipocampo y del cíngulo posterior izquierdo⁴³.

El efecto ansiolítico del CBD se sustenta en la activación del receptor de serotonina 5HT1A y el bloqueo de la recaptación de la AEA, con aumento en los niveles de este cannabinoide endógeno, disminuido por la respuesta al estrés⁴⁴. En pacientes con trastorno de ansiedad social, el CBD reduce la ansiedad inducida por la exposición simulada a un evento social aversivo⁴⁵. Un estudio japonés reportó que 37 pacientes de 18 años con trastorno de ansiedad social y trastorno de personalidad evitativa fueron tratados con 300 mg de CBD o placebo diariamente por cuatro semanas. No hubo diferencia significativa en el desenlace entre ambos grupos. Pero el tiempo del estudio fue corto como para evaluar la respuesta del trastorno de ansiedad social⁴⁶.

En pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) solo hay un estudio abierto que documenta reducción de los síntomas con CBD, sin pruebas de significancia estadística. Además de que el CBD suministrado no excluía trazas de THC⁴⁷. Shannon registró el caso de una niña de 10 años tratada para TEPT con dosis promedio de CBD de 25mg, con mejoría notable de los síntomas de insomnio y ansiedad, entre otros⁴⁸. Está en marcha un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo del CBD como tratamiento farmacológico antes de la terapia de exposición en pacientes con fobia social o trastorno de pánico con agorafobia⁴⁹.

Esquizofrenia

Un estudio comparativo entre amisulprida 800mg por día y CBD en dosis de 800mg por día como tratamiento de episodios psicóticos en adultos de 18 a 50 años a lo largo de 28 días fue publicado en 2012. Tomando como indicador de respuesta una mejoría igual o mayor al 20% en la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS, por sus siglas en inglés), hubo respuesta en 15 de 20 pacientes tratados con CBD y 14 de 19 pacientes con amisulprida. En ese estudio se encontró asociación entre el incremento en los niveles de anandamida (AEA) y la disminución de la sintomatología psicótica en los pacientes tratados con CBD⁵⁰.

En 2018 se publicaron los resultados de una prueba clínica utilizando CBD en dosis de 1000mg por día comparado con placebo, adjuntos al antipsicótico de base, en 88 pacientes con esquizofrenia⁵¹. Después de seis semanas de tratamiento los pacientes con CBD evidenciaron mayor disminución en síntomas positivos que los pacientes con placebo adjunto, según la escala PANSS. Hubo diferencias significativas con el placebo tanto en la escala PANSS como en la impresión clínica global (ICG). En 2019 se publicó un reporte de caso de una mujer de 57 años con esquizofrenia resistente al tratamiento con antipsicóticos tratada con 750mg de CBD cada 12 horas concomitantemente con sus medicamentos de base. Hubo remisión de los síntomas psicóticos, con mejoría significativa de los síntomas negativos⁵².

Trastornos del espectro autista

Una cohorte de 53 pacientes con trastornos del espectro autista (TEA) con una media de 11 años, en un rango entre 4 y 22, recibió CBD por 66 días en una solución oleosa al 30% con un ratio de 1:20 de CBD y delta-9-THC. La dosis promedio de CBD fue de 18mg/kg con un máximo diario de 600mg. El 68.4% de pacientes con hiperactividad tuvo mejoría significativa de los síntomas y el 67.6% de pacientes con conductas autolesivas. El 71.4% de pacientes con trastornos del sueño mejoró significativamente. Además, se obtuvo una mejoría global de los síntomas en el 74.5% de pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes, aunque autolimitados, fueron somnolencia en 12 pacientes y disminución del apetito en 6 pacientes⁵³. Tanto en este estudio como en otro que reportó 188 pacientes con autismo con un tratamiento similar⁵⁴, los resultados están basados en el reporte subjetivo de los padres, sin verificación con instrumentos psicométricos para las variables de desenlace.

Dependencia de benzodiazepinas

Se ha documentado que el uso crónico de benzodiazepinas (BZD) aumenta el riesgo de morir en un 1.6 (*hazard ratio*) comparado con quienes no las usan⁵⁵. Recientemente Purcell et al.⁵⁶ publicaron un análisis retrospectivo de la discontinuación en el uso de BZD de una cohorte de pacientes que habían iniciado tratamientos con cannabis medicinal (diferentes combinaciones de THC y CBD) para diversas indicaciones neurológicas y psiquiátricas, y en dolor crónico. En un periodo de 9 meses y con visitas promedio para prescripción cada 2 meses, el 42.5% de pacientes que tomaban BZD las suspendieron. La proporción de THC versus CBD del tratamiento utilizado no tuvo una significancia estadística entre los pacientes que suspendieron BZD versus los que continuaron su uso.

Dependencia de marihuana

La dependencia de marihuana supera en cifras de afectados mundialmente a cualquier otra sustancia ilícita³¹. La exposición crónica al THC conlleva una desensibilización de los receptores de cannabinoides tipo 1 (CB1) y disminución en su densidad suscitando el fenómeno de tolerancia a los efectos de la sustancia⁵⁷. El síndrome de abstinencia por suspensión del consumo de THC se manifiesta entre el segundo y sexto día de suspensión de la sustancia con síntomas de irritabilidad, inquietud psicomotora, insomnio, inapetencia y ansiedad de consumo de THC que se intensifican en 48 a 72 horas⁵⁸. El CBD además de no tener efectos psicoactivos es un modulador alostérico negativo del CB1 mediante la inhibición de la recaptación y la inhibición de la hidrólisis de la anandamida, la cual es agonista del receptor CB1. Además tiene un efecto regulador del sueño.

Diversas publicaciones desde hace unos 12 años pusieron en evidencia que las concentraciones de CBD en consumidores regulares de cannabis se asociaban a volúmenes normales del hipocampo a diferencia de los individuos expuestos a THC pero no a CBD⁵⁹. Luego, en modelos animales se demostró que el CBD reversaba los efectos psicotrópicos del THC y su administración en humanos producía efectos opuestos a los del THC en la actividad cerebral, además de atenuar efectos cognitivos y psicóticos inducidos por el THC^{60,61}.

Reportes de caso en adultos con dependencia de THC han documentado el control del síndrome de abstinencia con dosis de CBD de 600mg por día divididas en dos tomas, así como la suspensión definitiva del uso de THC en un adulto con dependencia de THC y trastorno afectivo bipolar que fue tratado con CBD a lo largo de

seis meses, aunque en esta publicación no se verificó la abstinencia por otros medios diferentes del autorreporte, por lo cual no es confiable^{62,63}.

El potencial del CBD como restaurador del daño en personas con adicción al THC se ha explorado recientemente en otro estudio en adultos jóvenes con 5.5 años en promedio de uso diario, que recibieron por 10 semanas 200mg diarios de CBD y continuaban consumiendo THC. Se reportó una disminución en los síntomas depresivos y de ansiedad postratamiento, así como reducción en sintomatología de la sensopercepción y el pensamiento, y mejoría en el desempeño en tareas de atención dividida y aprendizaje verbal. Los niveles en plasma tuvieron una correlación inversa con la sintomatología de ansiedad y los pacientes reportaron menos euforia con el consumo de THC concomitante con CBD⁶⁴. Es evidente que los efectos anotados con el consumo de CBD pueden ser una herramienta fundamental tanto para el control del síndrome de abstinencia como para mejorar las probabilidades de éxito en el tratamiento de la dependencia de THC.

Dependencia de heroína

Se ha realizado un estudio doble ciego controlado con placebo suministrando CBD en dosis de 400 o de 800mg por día en pacientes con dependencia de heroína para controlar la ansiedad de consumo, la cual se redujo significativamente, sin efectos cognitivos negativos y sin eventos adversos serios⁶⁵.

Trastornos del sueño

En un estudio en el cual se suministró a voluntarios sanos CBD en dosis de 300mg disuelto en aceite de maíz

antes de ir a dormir y a los que posteriormente se les realizó polisomnografía, se encontró que no había ninguna repercusión del CBD en los parámetros evaluados por el estudio de sueño⁶⁶. Estudiando el efecto del CBD en pacientes con enfermedad de Parkinson, se evidenció la supresión de conductas asociadas con trastorno de conducta del sueño MOR⁶⁷. Hay un reporte de caso sobre su eficacia en el síndrome de piernas inquietas⁶⁸.

El tratamiento con CBD en voluntarios sanos y en voluntarios con quejas de insomnio produjo mejoría en el tiempo total de sueño y despertares menos frecuentes con dosis entre 160 y 660mg⁶⁹.

CONCLUSIONES

El CBD es el segundo mayor constituyente de la cannabis, además del THC. No tiene los efectos psicotrópicos del THC y puede antagonizarlos. Tiene efectos ansiolíticos por la regulación de diversos procesos neuroendocrinos en la cascada de respuesta al estrés y se han documentado usos potenciales en psiquiatría: trastornos de ansiedad, conductas disfuncionales en trastornos del espectro del autismo, esquizofrenia, adicciones y trastornos del sueño. Tiene excelente tolerabilidad en todos los rangos de edad y no induce dependencia. Es una sustancia de la que se perfila una gran utilidad como opción farmacológica en psiquiatría. Faltan más pruebas clínicas que permitan sustentar mejor esta opción de tratamiento.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El grupo de investigación al que corresponde la filiación del autor hace parte de la empresa Sosteli Group SAS.

REFERENCIAS

1. Fuchs L. The great herbal of Leonhart Fuchs: De Historia Stirpium Commentarii Insignes, 1542 (Notable Commentaries on the History of Plants). Stanford (California): Stanford University Press; 1999.
2. Small E. Evolution and classification of Cannabis sativa (Marijuana, Hemp) in Relation to Human Utilization. Bot Rev. 2015;81:189.
3. McPartland JM, Guy GW. Cannabis may have evolved in the northeastern Tibetan Plateau, based on an interdisciplinary study of genetics, fossil pollen and ecology. En: Proceedings of the 26th Annual Symposium on the Cannabinoids. International Cannabinoid Research Society: Research Triangle Park. 2016. p. 61.
4. O'Shaughnessy WB. On the preparations of the Indian Hemp, or Gunjah: Cannabis indica their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases. Prov Med J Retrospect Med Sci 1843;5:363-9.
5. Moreau JJ. La Psychologie morbide dans ses rapport avec la philosophie de l'histoire ou l'influence des neuropathies sur le dynamisme intellectuel. Paris: Masson, 1859.
6. Kim ES, Mahlberg PG. Immunochemical localization of tetrahydrocannabinol (THC) in cryofixed glandular trichomes of Cannabis (Cannabaceae). Am J Bot 1987;84:336-42.

7. ElSohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sciences* 2005;78:539-48.
8. Hanus Lo, Meyer SM, Muñoz E, Tagliatela-Scafatti O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. *Natural Product Reports* 2016;1357-92.
9. Russo E. Beyond cannabis: plants and the endocannabinoid system. *Trends in Pharmacological Sciences* 2016;37:594-605.
10. McPartland JM, Matias I, Di Marzo V, Glass M. Evolutionary origins of the endocannabinoid system. *Gene* 2006;370:64-74.
11. Degenhart F, Stehle F, Kayser O. The biosynthesis of cannabinoids. En: *Handbook of cannabis and related pathologies*. 1.ª ed. Academic Press; 2017. Elsevier Inc. 13-23.
12. Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc* 1964;86:1646-47.
13. Marco EM, García Gutiérrez MS, Bermúdez-Silva FJ, Moreira FA, Guimarães F, Manzanares J, et al. Endocannabinoid system and psychiatry: in search of a neurobiological basis for detrimental and potential therapeutic effects. *Front Behav Neurosci* 2011;5:63.
14. Mechoulam R, Shvo Y. The structure of cannabidiol. *Tetrahedron* 1963;19:2073-78.
15. Lafaye G, Karila L, Blecha L. Cannabis, cannabinoids and health. *Dialogues Clin Neurosc.* 2017;19:309-17.
16. Di Marzo V, Piscitelli F. The endocannabinoid system and its modulation by phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 2015;12:692-8.
17. Lu D, Potter DE. Cannabinoids and the cannabinoid receptors: an Overview. En: *Handbook of cannabis and related pathologies*. Elsevier; 2017.
18. Onaivi ES, Ishiguro H, Gong JP. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1074:514-36.
19. Hashimoto-dani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 2007;13:127-37.
20. Campos AC, Araújo-Moreira F, Villela-Gomes F, Aparecida del Bel E, Silverira-Gimaraes F. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Phil Trans R Soc* 2012;367:3364-78.
21. Laprairie RB, Bagher A, Kelly ME, Denovan-Wright EM. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol* 2015;172:4790-805.
22. United Nations Office on Drug and Crime. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes [Internet] [Consultado 3 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.unodc.org/pgl/convention_1961es.pgl.
23. United Nations Office on Drug and Crime. UNDOC. Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas [internet] [Consultado 3 de agosto de 2019] Disponible en: https://www.undoc.org/pgl/convention_1971_es
24. Pavlovic R, Nenna G, Calvi L, Panseri S, Borgonovo G. Quality traits of "cannabidiol oils": cannabinoids content, terpene fingerprint and oxidization stability of european commercially available preparations. *Molecules* 2018;23:1-5.
25. Senado de la República de Colombia. Ley 1787 [Internet] [Consultado el 3 de agosto de 2019] Disponible en: http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1787_2016.html.
26. Ministerio de Salud de la República de Colombia. Decreto 613 de 2017. [Internet] Consultado el 3 de agosto de 2019] Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>.
27. Pacifici R, Marchei E, Salvatore F, Guandalini L, Busardó FP, Pichini S. Evaluation of cannabinoids concentration in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1555-63.
28. Citti C, Ciccarella G, Braghiroli D, Parenti C, Vandelli MA. Medicinal cannabis: principal cannabinoids concentration and their stability evaluated by a high-performance liquid chromatography coupled to diode array and quadrupole time of flight mass spectrometry method. *J Pharm Biomed Anal* 2016;128:201-9.
29. Giese MW, Lewis MA, Giese L, Smith KM. Development and validation of a reliable and robust method for the analysis of cannabinoids and terpenes in cannabis. *J AOAC Int* 2015;98:1503-22.
30. Bettiol A, Lombardi N, Crescioli G, Maggini V, Gallo E. Galenic preparations of therapeutic cannabis sativa differ in cannabinoids concentration: a quantitative analysis of variability and possible clinical implications. *Frontiers Pharmacol* 2019;9:1543.
31. Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). 2018;23:2639.
32. Booth JK, Bohlmann J. Terpenes in Cannabis Sativa: from plant genome to humans. *Plant Science* 2019;284:67-72.
33. Russo E. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharm* 2011;163:1344-64.
34. Millar SA, Stone NL, Bellman ZD, Yates AS, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of cannabidiol dosing in clinical populations. *Br J Clin Pharmacol* 2019;1-13.
35. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and

- pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs* 2008;32:1053-67.
36. Brown J, Winterstein A. Potential adverse drug events and drug drug interactions with medical and consumer cannabidiol use. *J Clin Med* 2019;8:989.
 37. Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, et al. An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol cannabinoid activity. *Eur J Pharmacol* 1998;353:23-31.
 38. Abuhassira R, Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Novack V. Epidemiological characteristics, safety and efficacy of medical cannabis in the elderly. *European J Intern Med* 2018;49:44-50.
 39. Barlow DH. Anxiety and its disorders: the nature and treatment of anxiety and panic. 2.^a ed. Nueva York: Guilford; 2002.
 40. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology* 2016;41:80-122.
 41. White CM. A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J Clin Pharmacology* 2019;59:923-34.
 42. Zuardi AW, Suirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 1982;76:245-50.
 43. De Souza JA, Zuardi W, Garrido E. Effects of cannabidiol (CBD) on regional cerebral blood flow. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:417-26.
 44. Lee JLC, Bertoglio LJ, Guimaraes FS, Stevenson CW. Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British J Pharmacol* 2017;174:3242-56.
 45. Bergamaschi M. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment: naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:1219-26.
 46. Masataka N. Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Fr Psychol* 2019;10:2466.
 47. Elms L, Shannon S, Hughes S. Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: a case series. *J Alternative and Complimentary Med* 2019;25:392-7.
 48. Shannon S, Opila-Lehman J. Effectiveness of cannabidiol for pediatric anxiety an insomnia as part of a posttraumatic stress disorder: a case report. *Perm J Fall* 2016;20:16.
 49. Van der Flier FE, Kwee CMB, Cath DC, Batelaan NM, Groenink L. Cannabidiol enhancement of exposure therapy in treatment refractory patients with phobias: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019;19:69.
 50. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2012;2:e94.
 51. McGuire P, Robson P, Cubala WJ. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2018;175:225-31.
 52. Makiol Ch, Kluge M. Remission of severe, treatment-resistant schizophrenia following adjunctive cannabidiol. *Aust N Z J Psychiatry* 2019;53:262-5.
 53. Barchel D, Stolar O, De Haan T, Ziv-Baran T, Saban. Oral cannabidiol use in children with autism spectrum disorder to treat related symptoms and co-morbidities. *Frontiers Pharmacol* 2019;9:1521.
 54. Bar-Lev Schleider L, Mechoulam R, Saban N, Meiri G, Novack V. Real life experience of medical cannabis treatment in autism: analysis of safety and efficacy. *Sci Rep* 2019;9:200.
 55. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D. Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs: a systematic review and meta-analysis. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;50:520-33.
 56. Purcell Ch, Davis A, Moolman N. Reduction of benzodiazepine use in patients prescribed medical cannabis. *Cannabis Cannabinoid Res* 2019;0:1-5.
 57. Gonzalez S, Cebeira M, Fernandez-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav* 2005;81:300-18.
 58. Budney AJ, Hughes JR, Moore BA, Vandrey R. Review of the validity and significance of cannabis withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:1967-77.
 59. Yücel M, Lorenzetti V, Suo C. Hippocampal harms, protection, and recovery following regular cannabis use. *Transl Psychiatry* 2016;6:e710.
 60. Vann RE, Gamage TF, Warner JA. Divergent effects of cannabidiol on the discriminative stimulus and place conditioning effects of delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Drug Alcohol Depend* 2008;94:191-8.
 61. Englund A, Morrison PD, Nottage J. Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal: dependent memory impairment. *J Psychopharmacol* 2013;27:19-27.
 62. Crippa JA, Hallak, JE, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RH. Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:162-4.
 63. Scott S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: a case report. *Integr Med* 2015;14:31-5.
 64. Solowij N, Broyd S, Beale C, Prick JA. 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;3:21-34.
 65. Hurd Y, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving an anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:911-22.

66. Linares IMP, Guimaraes FS, Eckeli A. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front Pharmacol* 2018;9:315.
67. Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA. Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviors associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:564-6.
68. Megelin T, Ghorayeb I. Cannabis for restless legs syndrome: a report of six patients. *Sleep Medicine* 2017;36:182-3.
69. Zuardi AW, Guimaraes FS, Moreira AC. Effect of cannabidiol on plasma prolactin, growth hormone, and cortisol in human volunteers. *Braz J Med Biol Res* 1993;26:213-7.