

CONGRESO

**ARCA** 2022

MAR DEL PLATA

SIMPOSIO **ELEA**

Página 1

## **CANNABIS DE USO MÉDICO**

¿Qué sabemos del cannabidiol  
y de las condiciones del neurodesarrollo?

**Dra. Silvina Schauffele**

Página 37

## **CANNABIDIOL Y SALUD MENTAL:**

Desde la evidencia hasta la experiencia

**Dr. Juan Manuel Orjuela Rojas**

**Elea**  
Adelante con tu vida

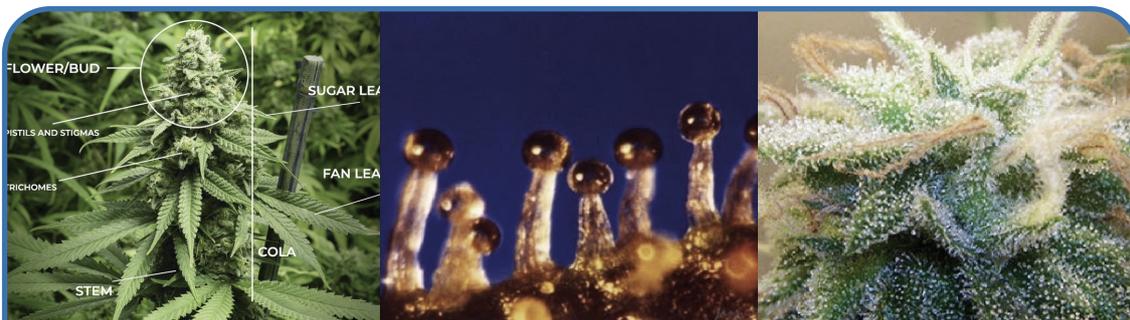


# CANNABIS DE USO MÉDICO

## ¿QUÉ SABEMOS DEL CANNABIDIOL Y DE LAS CONDICIONES DEL NEURODESARROLLO?

**Dra. Silvina Schauffele**

La planta de Cannabis sativa es una especie herbácea de la Familia Cannabaceae, que tiene tres subespecies: sativa, indica y ruderalis. Su procedencia es del Oriente (región del Himalaya), aunque hoy en día tiene distribución mundial. La planta es dioica, es decir que tiene machos y hembras. Actualmente, se han descubierto más de 100 fitocannabinoides y la planta, per se, tiene más de 500 compuestos. En la flor de la planta hembra, se encuentra la mayor concentración de fitocannabinoides y, al alejarnos de esta, disminuye esa concentración (**fig. 1**).



### Planta de Cannabis sativa

Especie herbácea de la Flia Cannabaceae  
Subespecies: sativa- indica- ruderalis  
Anual-Dioica  
Más de 500 compuestos

Flores secas de la Planta Femenina: mayor concentración de Fitocannabinoides.  
Se sintetizan y se almacenan en los tricomas glandulares.

Si bien la clasificación es vieja, cuando nos referimos a las plantas de cannabis, hablamos de quimiotipos o quimiovariedades y, principalmente, las diferenciamos por la concentración que tienen de THC y de CBD. Las Tipo I son las de mayor THC; las Tipo II tienen iguales concentraciones de THC y de CBD, y las Tipo III tienen mayor concentración de CBD. Esta composición de fitocannabinoides se puede conocer a través de la cromatografía **(fig. 2)**.

## PLANTA DE CANNABIS SATIVA

- Estudios moleculares para clasificarlos por quimiotipos.
- Se evalúa por cromatografía la composición de fitocannabinoides.
- Tipología por Ernest Small 1970- manejo de investigaciones
- **Tipo I:** > THC que CBD  
**Tipo II:** Mixto CBD = THC  
**Tipo III:** > CBD que THC



**Bases de datos:** International Plant Names Index y a Tropicos.org; se proponen cerca de 30 taxones para cannabis con diferentes combinaciones.

La planta tiene muchas quimiovariedades que se producen, por un lado, por la genética de las plantas (es decir que se heredan) y, por el otro lado, por factores ambientales: la temperatura, la lluvia, la radiación, los tipos de suelo, así como la disponibilidad de sus macro- y micronutrientes. Por eso el único método disponible para conocer con certeza la composición de las plantas es a través de la cromatografía **(fig. 3)**.

## PLANTA DE CANNABIS SATIVA - QUIMIOVARIEDADES

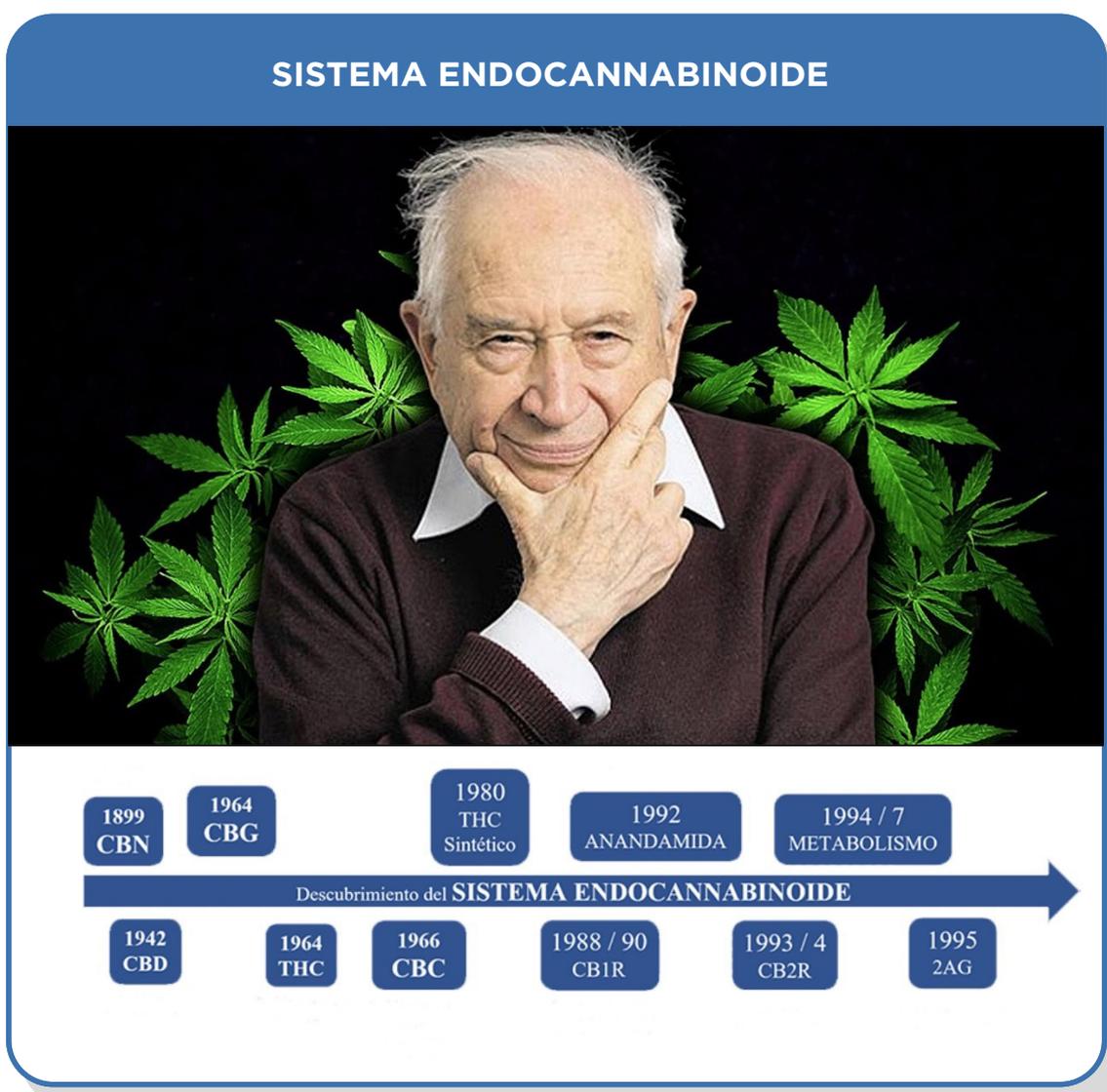
### ¿Cómo se producen estas variaciones?

- **Genética:** se heredan
- **Ambientales:**
  - Clima:** temperatura, lluvias, radiación
  - Edáficas:** tipos de suelo
  - Nutrición:** disponibilidad de macro y micronutrientes



El Dr. Rafael Mechoulam es un científico búlgaro, un bioquímico que vive hace muchos años en Jerusalén y es el padre del cannabis medicinal. Para los interesados, hay un documental excelente denominado *El científico*, disponible en YouTube, donde se narra toda su historia: cómo él comenzó yendo a la policía a buscar las plantas de los allanamientos y volviéndose en ómnibus, dejando todo el olor de las plantas en la calle. A partir de entonces, comenzó a estudiarlas.

Él fue el primero que aisló, en 1964, el THC de la planta. Y así, a pesar de que esta es una planta milenaria de muchísimos miles de años, la ciencia está hace muy pocas décadas investigando y descubriendo lo que es el sistema endocannabinoide: los fitocannabinoides de la planta, el CBN, el CBD, el CBG, el THC y el CBC, así como la síntesis en 1980 del THC. Luego se fue descubriendo lo que es el sistema endocannabinoide, que son nuestros propios cannabinoides endógenos, aquellos que fabricamos. El principal o más conocido es la anandamida (en sánscrito, significa *felicidad*) (fig. 4).



El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema fisiológico que regula la homeostasis del cuerpo humano. Es un sistema de señalización y modulación endógenas que incluye los neuromoduladores (anandamida, 2-AG, PEA, OEA), los receptores (algunos son endocannabinoides y otros no), los precursores (sobre todo, el ácido araquidónico) y las enzimas de síntesis y de degradación. Todo esto va a formar el SEC, que participa de todos los procesos fisiológicos que conocemos; por eso también van a actuar en diferentes patologías. Participa en el apetito, el dolor, el ánimo, la inflamación, la formación ósea, la neuroprotección, el metabolismo energético, el control motor, la memoria, el aprendizaje, el sistema inmune a nivel hormonal, la proliferación y la apoptosis celular, entre otros. Es un mundo para ir descubriendo y con un alcance inmenso **(fig. 5)**.

### SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SEC)

**Sistema fisiológico que regula la homeostasis del cuerpo humano.  
Es un sistema de señalización y modulación endógeno que incluye:**

- Neuromoduladores (AEA, 2-AG, PEA, OEA)
- Receptores (CB1, CB2, PPAR $\gamma$ , TRPV, GPR55).
- Precursores (NarPE, DAG, Ác. Araquidónico)
- Enzimas de síntesis (NAPE-PLD, DAGL) y degradación (FAAH, MAGL)

**Participa en procesos fisiológicos: apetito, dolor, ánimo, inflamación, formación ósea, neuroprotección, metabolismo energético, control motor, memoria y aprendizaje, sistema inmune, acción hormonal; proliferación, adhesión y apoptosis celular, entre otros.**

Los principales receptores del SEC son los CB1 y CB2. Los CB1 están principalmente en el SNC y los CB2 están en mayor concentración en el sistema inmune y en el sistema de la glía, aunque ambos también se encuentran distribuidos en todo el organismo. Hay otros receptores que participan de diferentes procesos y se encuentran en distintos puntos del organismo, aunque hoy nos vamos a centrar en lo que concierne a la salud mental **(fig. 6)**.

## SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

### SISTEMA COMPLEJO ENDÓGENO DE SEÑALIZACIÓN

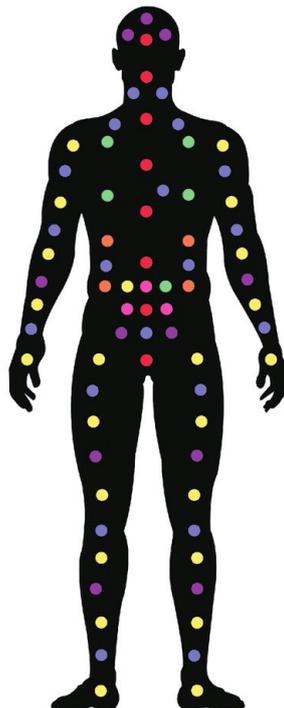
Los cannabinoides activan no solo rec. CB1 y CB2, sino también otros receptores

**CB1**   
Receptors are concentrated in the brain & the central nervous system but are also present in some nerves and organs.

**CB2**   
Receptors are mostly in peripheral organs, especially cells associated with the immune system.

**TRVP1**   
Receptors are concentrated in the blood, bone, marrow, tongue, kidney, liver, stomach & ovaries.

**TRPV2**   
Receptors are concentrated in the skin, muscle, kidney, stomach & lungs.



**GPR 18**   
Receptors can be found primarily in bone marrow, the spleen and lymph nodes, and to a lesser extent the testes

**GPR55**   
Receptors are found in the bones, the brain, particularly the cerebellum, and the jejunum and ileum.

**GPR 119**   
Receptors are found predominantly in the Pancreas and the intestinal tract, in small amounts



 /MCANewZealand/  
 @MCAwarenessNZ  
 mcaawarenessnz.org/

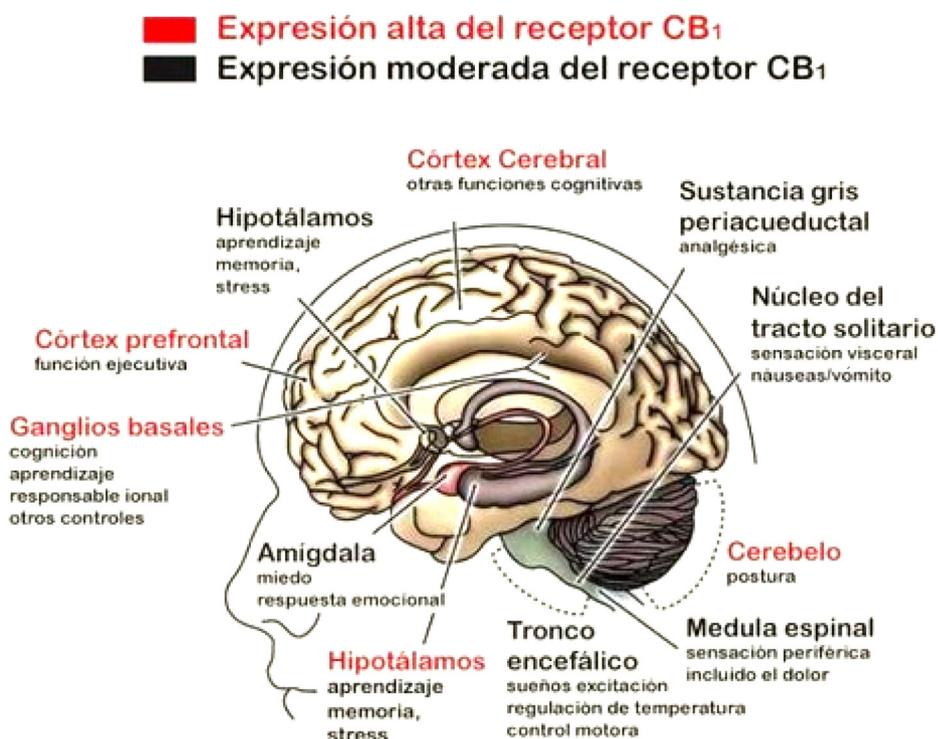
Los receptores CB1 están acoplados a proteína G y son los más abundantes del SNC; están sobre todo ubicados en los núcleos y en las áreas cerebrales. Hay evidencia preclínica que sugiere que el CBD es un modulador alostérico negativo del CB1 en dosis elevadas y, de esta forma, contrarrestaría el efecto psicomimético del THC. Por otro lado, el CBD puede aumentar los niveles de adenosina en el hipocampo, lo que probablemente evite los problemas de memoria ocasionados por el THC. Por esto es importante siempre tener presente todos los fitocannabinoides por su interacción **(fig. 7)**.

## RECEPTORES CB1 EN SNC

### Receptor acoplado a proteína G más abundante del SNC

Evidencia preclínica sugiere que el CBD es un modulador alostérico negativo de CB1 en dosis elevadas, lo que significa que podría disminuir el efecto del THC en rec. CB1.

El CBD puede aumentar los niveles de adenosina en el hipocampo, lo que probablemente evite problemas de memoria ocasionados por el THC.

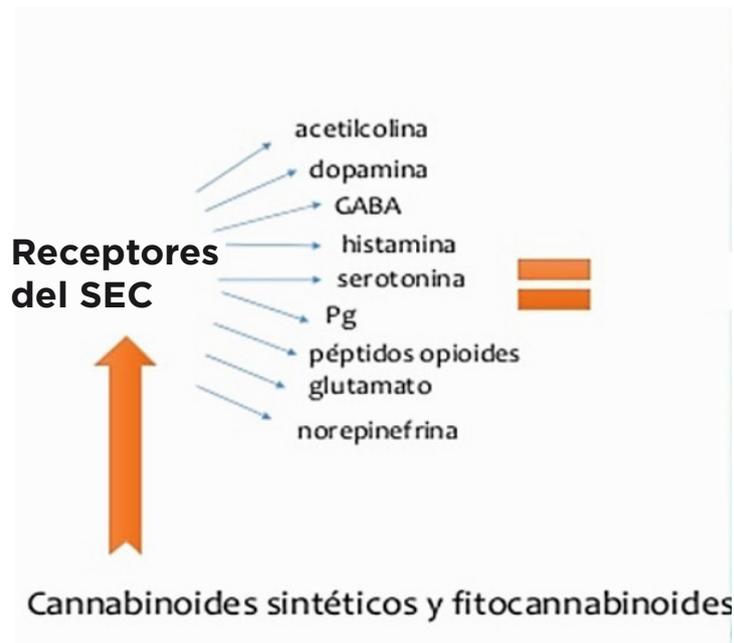


Los rec. CB2 en el SNC se encuentran en la Microglía.

Aparte de los receptores cannabinoides, el SEC va a participar modulando los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos. De esta forma, a través de sus propios receptores, también va a impactar modulando los otros sistemas de neurotransmisión, ya sea para más o para menos **(fig. 8)**.

## SEC Y SISTEMAS DE NEUROTRANSMISIÓN

Actúa sobre diversos sistemas de neurotransmisión cerebral



Los endocannabinoides provienen de los ácidos grasos poliinsaturados (omega 3 y 6). Sus precursores son los eicosanoides, que también son precursores de las prostaglandinas y de los tromboxanos. Dentro de los endocannabinoides, está el 2 araquidonilglicerol (2-AG), que es el principal regulador neuronal con mayor especificidad en el SNC, y la anandamida (AEA), que es el principal en el sistema inmune, las células de la glia y las glándulas. Es un agonista de los receptores CB2. La AEA tiene una estructura química similar a la de THC y es por eso que tiene mayor afinidad por el CB1 y menor por el CB2; también es un agonista de los receptores peroxisoma y vaniloide. De esta forma, tiene alcance en diferentes sitios. En cambio, el 2-AG tiene igual afinidad por el CB1 que por el CB2 **(fig. 9)**.

## ENDOCANNABINOIDES: SÍNTESIS Y DEGRADACIÓN

### ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

(Omega 3 y 6) son los Precursores de EICOSANOIDES

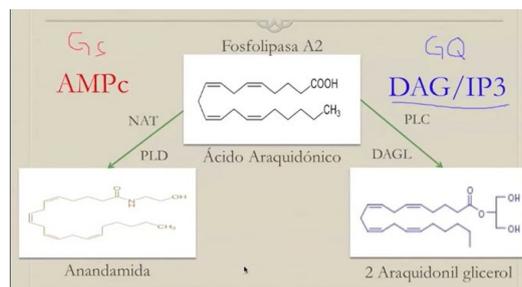
- Endocannabinoides
- Prostaglandinas
- Tromboxanos...

#### 2 AG: 2 Araquidonilglicerol:

ppal. regulador neuronal. Mayor especificidad en SNC.

#### AEA: Anandamida:

ppal. en sistema inmune, neuroinmune, glía, glándulas. Agonista rec. CB2.



#### ANANDAMIDA

Más afinidad CB1 y menor CB2 igual afinidad que THC por CB1  
**Agonista GPR18 / GPR55 / TRPV1**

#### 2-AG

Igual afinidad CB1 Y CB2  
**Agonista GPR55 / GPR18**

El SEC tiene una sinapsis diferente a la conocida porque es una modulación retrógrada. Tanto los fitocannabinoides como los cannabinoides sintéticos (THC, dronabinol y nabilona) y los endocannabinoides se unen al receptor de proteína G asociado a membrana, alteran la concentración de calcio intracelular y, de esta forma, regulan la liberación de los diversos neurotransmisores (por ejemplo, el glutamato o el GABA, dependiendo del tipo de neurona involucrada). Los endocannabinoides no se almacenan, ya que son muy lipofílicos; es decir que se sintetizan, se liberan y se degradan en su lugar de acción con relación a la demanda. Se controla su actividad por los niveles endógenos, característica muy particular **(fig. 10)**.

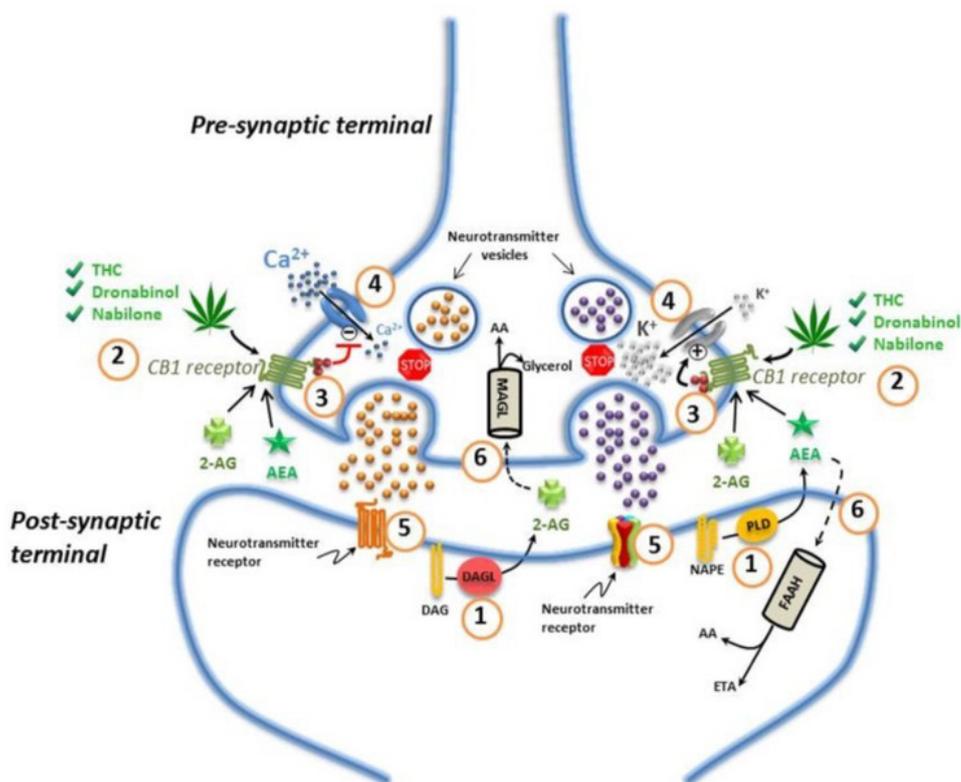
## SEC: MODULACIÓN RETRÓGRADA

En la neurona presináptica, la U de Endocann con Rec provoca disminución del Ca Intracel, regulando la liberación del NT.

NT es inverso a los endocannabinoides.

Los endocannabinoides no se almacenan, ya que son lipofílicos: se sintetizan, se liberan y se degradan en su lugar de acción A DEMANDA.

Su actividad se controla por sus niveles endógenos.



El delta 9 Tetrahidrocannabinol (THC), como todos los fitocannabinoides, es psicoactivo porque tiene actividad sobre el SNC pero, además, el THC es un psicotomimético, es decir que va a provocar un efecto similar a un síntoma psicótico. Con relación a los efectos terapéuticos del THC, tiene un potente efecto antiinflamatorio, antiemético, antitumoral, orexígeno (aumenta el apetito), analgésico y relajante muscular. Por eso se usa también para el dolor y rigidez por esclerosis múltiple. También es un neuroprotector y antioxidante, antiespasmódico y broncodilatador. En relación con los efectos adversos del THC, puede provocar euforia, hipotensión ortostática, taquicardia, alteraciones cognitivas, y posee un bajo potencial adictivo cuando se compara con otras sustancias de abuso, aunque el uso solo de THC puede desarrollar tolerancia. Puede provocar el uso adictivo de la planta. El uso continuo en altas dosis de THC puede precipitar psicosis (**fig. 11**).

## **Δ9THC: TETRAHIDROCANNABINOL**

### **Psicoactivo - Psicotomimético**

**Actúa como agonista parcial de los receptores CB1 y CB2**

#### **EFFECTOS TERAPÉUTICOS**

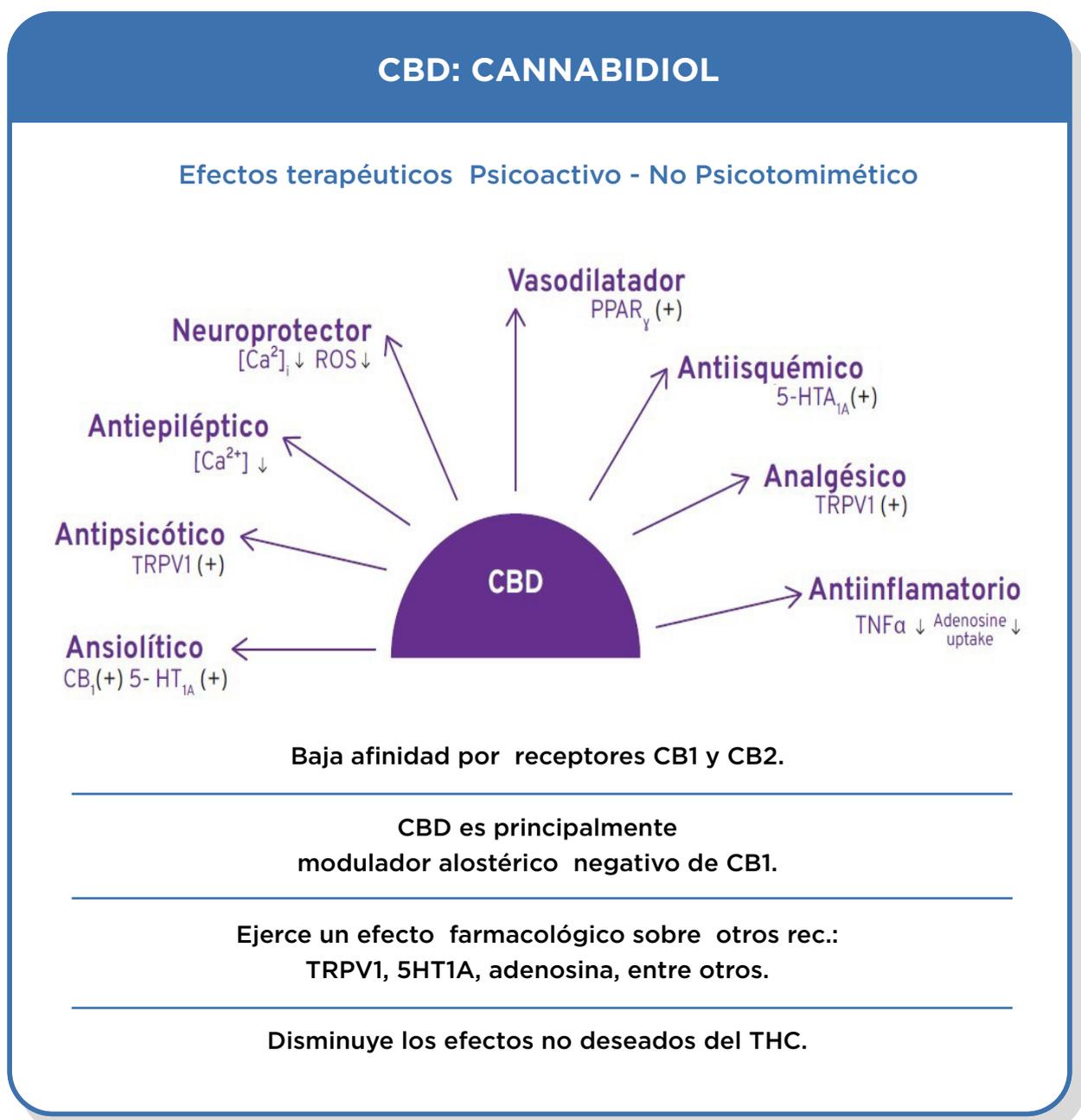
- Potente Antiinflamatorio
- Antiemético
- Antitumoral (Neff 2002)
- Orexígeno
- Analgésico
- Relajante muscular (Hampson 1998)
- Neuroprotector
- Antioxidante
- Antiespasmódico
- Broncodilatador

#### **EFFECTOS ADVERSOS**

- Euforia
- Hipotensión ortostática
- Taquicardia
- Alteraciones cognitivas
- Posee bajo potencial adictivo:  
El uso de THC solo aumenta el riesgo de desarrollar tolerancia
- El uso continuo de altas dosis de THC pueden precipitar psicosis

“Opposite Effects of Δ-9- Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology. *Neuropsychopharmacology*” (2010)

El cannabidiol (CBD), que es psicoactivo pero no psicotomimético, tiene efecto ansiolítico, mediado por el receptor serotoninérgico 1A, antipsicótico a través de varios receptores vaniloides. Produce la inhibición de la enzima que degrada la anandamida. De esta forma, hay un aumento de AEA, por lo que aumenta el efecto antipsicótico. Además, es agonista de los receptores dopaminérgicos. Tiene efecto antiepiléptico; por eso es que una recomendación concluyente es para la epilepsia refractaria. Tiene efecto neuroprotector, vasodilatador, antiisquémico, analgésico y antiinflamatorio. Tiene baja afinidad por los receptores CB1 y CB2, y ejerce su efecto sobre otro tipo de receptores. El CBP es principalmente modulador alostérico negativo del CB1 y, de ese modo, es posible que contrarreste los efectos psicotomiméticos del THC (fig. 12).



Con relación a los efectos adversos del CBD (la mayoría, dosisdependencia), puede provocar mareos, cefalea, fatiga, somnolencia, disminución del apetito, parestesias orales, boca seca, depresión, trastornos gastrointestinales, bradicardia, caídas y disfagia. La mayoría de los efectos adversos del CBD son leves y moderados; es raro que haya un efecto adverso grave. Recordemos que, en el bulbo raquídeo, en el centro cardiorrespiratorio, hay muy poca concentración de receptores CB1, por lo cual la dosis letal de los fitocannabinoides es prácticamente inexistente (**fig. 13**).

## CBD: CANNABIDIOL

### EFECTOS ADVERSOS

---

Cefaleas

---

Mareos

---

Fatiga

---

Somnolencia

---

Disminución del apetito

---

Parestesias orales

---

Boca seca

---

Depresión

---

Trastornos gastrointestinales

---

Bradicardias

---

Caídas

---

Disfagia

Lancet. 2018. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30136-3) -Front. Pharmacol., 24  
February 2017 - N Engl J Med. 2018; 378 (20): 1888-1897

Otras moléculas que también tiene la planta, además de los fitocannabinoides, son los flavonoides y los terpenos, moléculas que le dan el olor y el color a la planta. A su vez, tienen per se propiedades beneficiosas y terapéuticas que actualmente están siendo estudiadas para diferentes patologías (**fig. 14**).

## PRINCIPALMENTE EN LOS TRICOMAS RESPONSABLES DEL SABOR Y OLOR DE LA PLANTA

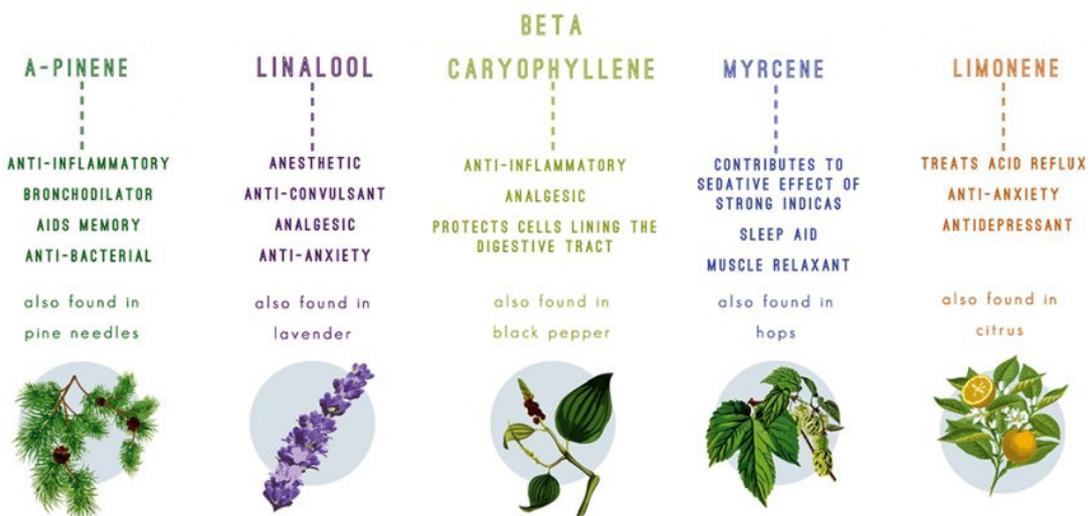
### FLAVONOIDES



- Efecto antiepiléptico y sedante: actúa con receptor GABA-A ( $\approx$  Bzd)
- Antidepresivo
- Antioxidante
- Neuroprotector

### TERPENOS

Compuestos hidrocarburos volátiles



Actualmente, se encuentra en estudio un efecto denominado *séquito* o *entourage*, que es un efecto de sinergia (de potenciación) que existe entre los diferentes compuestos de la planta (fitocannabinoides, terpenos y flavonoides), que generan mayor eficacia que el THC o CBD puros (**fig. 15**).

## EFEECTO SÉQUITO - ENTOURAGE

Se denomina así el efecto sinérgico (de potenciación) que existe entre los diferentes compuestos de la planta que generan mayor eficacia que el THC o CBD puros.

Se incluyen los terpenos y los flavonoides.

En Argentina utilizamos como vía de administración la vía oral, la sublingual y la vía inhalatoria. La vía inhalatoria, por supuesto, no tiene relación con el fumado porque genera combustión y, por lo tanto, inflamación crónica, sino que se utiliza a través de un vaporizador con flores específicas, sobre todo para las crisis de dolor y las crisis migrañosas. En relación con la salud mental, principalmente utilizamos la vía oral y la sublingual (**fig. 16**).

## VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE PREPARADO	INICIO DE ACCIÓN (MINUTOS)	DURACIÓN (HORAS)	VENTAJAS	INCONVENIENTES	POSIBLES APLICACIONES
INHALACIÓN (VAPORIZACIÓN)	•Flores •Extractos •Aceites	5-10	2-4	•Efecto rápido •Elevada biodisponibilidad •Fácil de evitar sobredosificación	•Presencias de restos de toxinas •Efecto poco duradero •Requiere administración frecuente •Difícil manejo para el paciente	•Crisis agudas •Síntomas agudos
ORAL	•Extractos •Aceites	60-180	6-8	•Poco olor, práctico y discreto •Fácil dosificación •Efecto prolongado	•Efecto lento •Riesgo de sobredosificación por inicio de acción largo •Absorción variable	•Enfermedades crónicas
TÓPICA	•Cremas •Ungüentos •Lociones	Variable	Variable	•Sin efecto sistémico •Efecto localizado •Ausencia de efecto psicoactivo •Fácil aplicación •Efecto prolongado	•Poca penetrabilidad •Efecto localizado	•Tratamientos locales superficiales •Afectaciones de la piel •Dolor músculo-esquelético y neuropático
RECTAL	•Supositorios	Variable (15-30)	Variable (6-8)	•Psicoactividad reducida •Fácil aplicación	•Baja biodisponibilidad (variable según formulación)	•Niños/gente mayor •Síntomas gastrointestinales

El cannabidiol tiene una biodisponibilidad errática; es una molécula muy lipofílica, por lo que su biodisponibilidad oral se encuentra reducida por efecto de la acidez gástrica, por el metabolismo de primer paso hepático por su interacción con todos los citocromos, y también tiene circulación enterohepática. Debido a que es muy lipofílica, tiene una alta unión a proteínas, por lo que hay que tener en cuenta con otros medicamentos con los que puede competir. Tiene una distribución multicompartmental, depositándose en tejidos, por lo cual la vida media empieza a aumentar. Se metaboliza en hígado por el CYP P450 3A4 y 2C19. Las dos interacciones más importantes que tiene son con el clobazam, que aumenta su concentración 5 veces, y con el ácido valproico, que puede provocar hepatotoxicidad. A su vez hay que tener en cuenta la interacción con el acenocumarol; hay que ajustar los controles del RIN **(fig. 17)**.

## CANNABIDIOL: FARMACOCINÉTICA

**La BD Oral se encuentra reducida por efecto de la acidez gástrica, por metabolismo de 1<sup>er</sup> paso hepático y por acceso a la circulación enterohepática.**

---

**- Alta unión a lipoproteínas plasmáticas, ya que son moléculas muy lipofílicas.**

---

**- Distribución multicompartmental y atraviesan con gran facilidad la BHE y barrera placentaria.**

---

**- Deposita en tejido graso: prolongando sus efectos y acumulación en el organismo.**

---

**- Se metaboliza en hígado por CYP P450: 2C19 y 3A4.**

---

**- Las dos interacciones más importantes son las siguientes:**

---

**- Aumenta 5 veces la [ ] del Clobazam**

---

**- Aumenta potencial toxicidad hepática con el Valproico**

Grotenhermen, F (2003). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical Pharmacokinetics.* 42(4): 327-60.

La vida media del cannabidiol es cercana a las 5 h; cuando se da de forma crónica, se prolonga a alrededor de 5 días, y aumenta mucho la biodisponibilidad cuando se indica junto a comidas ricas en grasas. La mayor parte de la excreción es por heces, y también por orina (**fig. 18**).

## CANNABIDIOL: FARMACOCINÉTICA

CANNABIDIOL	
T máx.:	2-4 horas
Vida $\frac{1}{2}$ dosis única	1-2 h
Vida $\frac{1}{2}$ consumo crónico	2-5 días
Comida (alta en grasa)	Aumenta la C max 5 veces
Excreción:	Heces

Hay interacciones importantes con relación al CYP P450 3A4 (intestino e hígado); puede aumentar la concentración de algunas benzodiazepinas (midazolam, alprazolam y diazepam), así como se observaron cambios estadísticamente significativos en la concentración de varios fármacos antiepilépticos. Es importante conocer sus interacciones para el dosaje de drogas y también para el hepatograma de rutina (**fig. 19**).

## INTERACCIONES CYP P450 3A4 (INTESTINO E HÍGADO)

El CBD causó cambios estadísticamente significativos en la concentración de varios fármacos antiepilépticos.

Sustrato	Inhibidores	Inductores
<b>Alprazolam, Diazepam, Midazolam</b>	Claritromicina	Efavirenz, Nevirapine
Atorvastatina, simvastatina	Indinavir, ritonavir, saquinavir	<b>Fenobarbital</b>
<b>Quetiapina</b>	Nefazodona	<b>Fenitoina</b>
Amlodipine	Ketoconazol, itraconazol	Hierba de San Juan
Ciclosporina	Diltiazem, verapamil	Rifampicina
Sildenafil	Ciprofloxacina	<b>Carbamazepina</b>

▲  
CBD aumenta la duración y efectos farmacológicos

▲  
Aumenta la duración y efectos farmacológicos de THC

▲  
Disminuye la duración y efectos farmacológicos de THC

Como el CBD es un potente inhibidor del CYP P450 3A4 y 2C19 y los antipsicóticos que más utilizamos (olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol y clozapina) se metabolizan también por estos CYP, hay que tener presentes estas interacciones **(fig. 20)**.

## INTERACCIONES CON ANTIPSICÓTICOS

Antipsicótico	Enzima	Inductores	Inhibidores
RISPERIDONA	CYP2D6 CYP3A4	Carbamacepina Rifampicina	Fluoxetina Paroxetina <b>CBD, Jugo de Pomelo</b>
QUETIAPINA	CYP 3A4 CYP 2D6	Carbamacepina Rifampicina	Fluoxetina Paroxetina <b>CBD, Jugo de Pomelo</b>
OLANZAPINA	CYP 1A2	Carbamacepina, Tbq	Cafeína, Fluoxetina, Ciprofloxacina
ARIPIPRAZOL	CYP 2D6 CYP 3A4	Carbamacepina Rifampicina	Fluoxetina Paroxetina <b>CBD, Jugo de Pomelo</b>
CLOZAPINA	CYP 1A2 CYP 3A4	Carbamacepina, Tbq	Cafeína, Fluoxetina, Ciprofloxacina

Grotenhermen, F (2003). *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical Pharmacokinetics*. 42(4): 327-60.

### **CBD: Potente inhibidor del CYP3A4 y 2C19**

#### **THC: induce CYP2A1**

El CYP2C9 convierte el THC en un químico ligeramente más psicoactivo llamado 11-OH-THC, y luego el CYP3A4 lo descompone en 11-COOH-THC, un químico no psicoactivo que tiene efectos antiinflamatorios

La dosificación debe iniciarse en forma lenta con aumento paulatino. Debemos tener presente que tiene una acción bifásica/bimodal, es decir que, según la dosis, puede provocar un efecto o el opuesto, con lo cual no es a mayor dosis, más efecto. La dosis mínima del CBD es de 0,5 mg/kg/día hasta 1000 mg/día, dependiendo de la patología a tratar, distribuida en general en 2 ó 3 tomas diarias por la vida media. El THC, en cambio, tiene una dosis mucho menor de 0,5 a 4 mg/kg/día; es una dosis un poco mayor para pacientes oncológicos. No se conoce la dosis del CBD a partir de la cual se iniciaría un efecto inhibitor del CYP pero, en el estudio que se hizo en el contexto de epilepsia refractaria, se vio, en el Síndrome de Dravet, que, a partir del 25 mg/kg/día, se describía una interacción con clobazam (**fig. 21**).

## DOSIFICACIÓN

### START LOW GO LOW

---

- Acción bifásica/bimodal: según la dosis, el efecto puede ser uno o el opuesto.

---

- La dosis de CBD mínima : 0,5 mg/kg/d hasta 1000 mg/d, dependiendo de la patología.

---

2 ó 3 tomas diarias.

---

-En el THC, es menor la dosis; se administran dosis de 0,5 a 4 mg/kg/d.

---

- No se conoce la dosis de CBD a partir de la cual se iniciaría el efecto inhibitor del CYP; a partir de 25 mg/kg/día de CBD se describía una interacción con clobazam.

(GW Pharmaceuticals - MD Devinsky: Sme de Dravet)



El cannabis de uso medicinal o el cannabis de grado médico se relaciona con todo el proceso, el cultivo, la extracción, la elaboración y la fabricación de buenas prácticas en cada instancia, desde que la planta se cultiva hasta que sale el preparado. Cuando cumple con buenas prácticas en cada uno de sus procesos, vamos a hablar de un cannabis de uso medicinal (**fig. 22**).



Debemos tener presente que esta planta puede tener contaminantes biológicos como hongos, pesticidas y aflatoxinas; por lo tanto, no es inocua: es una sustancia que puede tener toxicidad **(fig. 23)**.

## CONTAMINANTES Y ADULTERANTES

### CONTAMINANTES BIOLÓGICOS



- Microorganismos (bacteria y mohos)
- Residuos biológicos: micotoxinas (aflatoxinas)

### CONTAMINANTES QUÍMICOS Y ADULTERANTES



- Solventes
- Pesticidas
- Fungicidas
- Metales pesados (plomo, cadmio, mercurio)
- Metaloides (arsénico)
- Aditivos tóxicos, etc.

Un estudio realizado en la Facultad de Bioquímica de la UBA evaluó las corridas de los fitocannabinoides a través de cromatografía. Se analizaron el CBD, las formas ácidas y el THC. A partir de esta evaluación, se puede determinar, en un preparado artesanal, qué concentración hay de los fitocannabinoides y si tiene también algún tipo de toxicidad, como pesticidas, microorganismos, etc. Actualmente, hay muchos lugares donde se analizan los aceites por cromatografía (**fig. 24**).

## PROTOCOLO ANÁLISIS - UBA: FACULTAD BIOQUÍMICA



.UBAfarmacia y bioquímica  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

Buenos Aires, 10 de mayo de 2021

### PROTOCOLO DE ANÁLISIS

MUESTRA: Aceite de cannabis medicinal

RÓTULO: ANDREA

REMITE: Andres Avellaneda

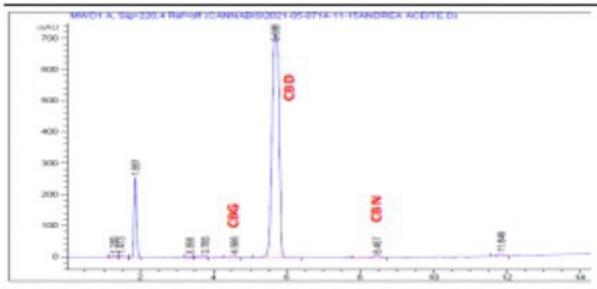
PROTOCOLO DE ANÁLISIS N°: 20210507

OBJETIVO DEL ANÁLISIS: Análisis cuali-cuantitativo de aceite de cannabis medicinal remitido

#### METODOLOGÍA:

A) El análisis cuantitativo se realizó por HPLC según metodología propia modificada respecto de Mandrioli y col., 2019.

Acq. Operator : SYSTEM  
Acq. Instrument : HPLC 1200 Location : Vial 1  
Injection Date : 5/7/2021 2:33:51 PM Inj Volume : Manually  
Acq. Method : C:\CHEM32\_069\1\METHODS\CANNABIS.METHODS\QIIMEFA.M  
Last changed : 5/7/2021 1:38:27 PM by SYSTEM  
(Modified after loading)  
Analysis Method : C:\CHEM32\_069\1\METHODS\CANNABIS.METHODS\QIIMEFA.M  
Last changed : 10/31/2020 4:49:16 PM by SYSTEM  
Method Info : análisis de fitocannabinoides



.UBAfarmacia y bioquímica  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

#### RESULTADOS

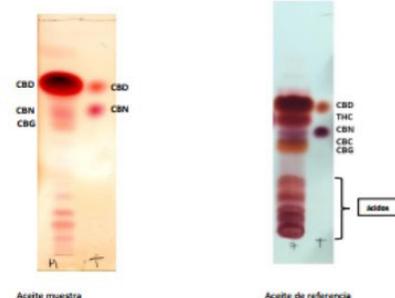
COMPUESTO	AA (MG/ML)
THCA	ND
Δ9-THC (THC)	ND
CBN	trazas
CBD	25.41
CBDA	ND
CBG	trazas
POTENCIA CBD	25.41
RATIO TOTALES	
CBD:THC	
Trazas < 0,05 MG/ML	
Potencia CBD: mg CBD + mg CBDA* 0.877	

B) Para el análisis cualitativo de la muestra de aceite de Cannabis medicinal se utilizó la metodología de Cromatografía en capa delgada (TLC, de sus siglas en inglés) según metodología descrita en Wagner & Bladt, 1996.

- Fase móvil: Hexano y éter dietílico (80:20)
- Fase estacionaria: Placas de aluminio con Sílicagel HF<sub>254</sub>
- Revelador: Sol B de Fast Blue el 0,5% en agua



.UBAfarmacia y bioquímica  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



#### RESULTADOS

- El aceite proviene de una planta con genética alta en cannabidiol (CBD). Se logró la descarboxilación total de CBDA ya que no se detectó la presencia de este.

#### Referencias

- Wagner, H., & Bladt, S. (1996). Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. Springer Science & Business Media.
- Mandrioli, M., Tura, M., Scotti, S. y Galina Toschi, T. (2019). Fast Detection of 10 cannabinoids by RP-HPLC-UV Method in Cannabis sativa L.

Dra. Catalina M. van Baren  
Farmacóloga - M.N. 10.006  
Profesora Asociada Farmacognosia-IQUIIMEFA [UBA-CONCET],  
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA,  
cbaren@fyb.uba.ar; 5176vanbaren@gmail.com

Con relación a los preparados de la industria, los principales que han salido son la nabilona, que es un THC sintético que se utilizó como antiemético sobre todo para las náuseas o vómitos por quimioterapia; el dronabinol, que es otro THC sintético utilizado como antiemético y estimulante del apetito. El nabiximol es un spray bucal que tiene una concentración similar de THC y CBD y se utiliza para la espasticidad por esclerosis múltiple y el dolor crónico, y el Epidiolex (es CBD al 10% purificado), que se utilizó para los estudios en relación con la epilepsia refractaria (síndrome de Dravet, síndrome de Lennox Gastaut y la esclerosis tuberosa). En Argentina (en contexto de programas nacionales), tenemos preparados de la industria desde hace 2 años: todos cannabidiol al 10% **(fig. 25)**.

## CANNABINOIDES - ESPECIALIDADES MEDICINALES



### Nabilona

(Cesamet) 1982  
THC sintético  
Antiemético



### Dronabinol

(Marinol) 1986  
THC sintético  
Antiemético  
Estimulante del apetito



### Nabiximol

(Sativex) 2010  
Extracto de THC y CBD  
Spray bucal  
Espasticidad por EM  
y dolor crónico



### Epidiolex

2018  
CBD purificado  
Sme Lennox Gastaut  
y Sme Dravet

La condición del espectro autista es una condición del neurodesarrollo que se manifiesta a edades muy tempranas y perdura a lo largo de la vida. Los síntomas principales son dificultades en la comunicación, alteraciones de la conducta y en la interacción social, y dificultades en el procesamiento sensorial (**fig. 26**).

## CONDICIÓN DEL ESPECTRO AUTISTA: CEA

Es una condición del neurodesarrollo que se manifiesta a edades tempranas y perdura a lo largo de la vida.

Se caracteriza por alteraciones en diversas áreas:

COMUNICACIÓN

CONDUCTA

INTERACCIÓN  
SOCIAL

PROCESAMIENTO  
SENSORIAL

El CDC informó hace unos años una prevalencia en niños de 1:54; sin embargo, actualmente se habla de 1:44. Corresponde a un problema de salud pública; se estima más del 2,5% de niños con esta condición a nivel mundial. Se observa que coexiste con epilepsia entre el 10-30%. De toda esta población, la mitad, en algún momento de su vida (sobre todo en niños y en el inicio de la adolescencia) va a tener trastornos del comportamiento (**fig. 27**).

## CONDICIÓN DEL ESPECTRO AUTISTA

Prevalencia  
1 cada 54 niños (CDC)

Problema de salud pública

Más del 2,5% de niños  
en el mundo

Entre el 10 y 30 %  
Epilepsia comórbida

El 40-50 % de personas  
con CEA tiene alteraciones  
del comportamiento

Se suele realizar la consulta a psiquiatría cuando inician con alteraciones de la conducta, que pueden ser berrinches, ansiedad severa, episodios de auto- y heteroagresión. El 40% tiene una respuesta parcial o nula a los psicofármacos y a la terapia conductual; estos son tratamientos paliativos **(fig. 28)**.

## ALTERACIÓN DEL COMPORTAMIENTO EN CEA



50% de los niños presenta dificultades conductuales:

- Berrinches
- Ansiedad severa
- Episodios de auto- y heteroagresión

40% presenta una respuesta parcial o no responde a los psicofármacos y a la terapia conductual

La condición del espectro autista tiene varias comorbilidades **(fig. 29)**.

### SÍNTOMAS NUCLEARES

Alt. habilidades sociales

Alt. comunicación

Alt. conducta

Alt. Procesamiento Sensorial

### COMORBILIDADES

Trast. de ansiedad

Trast. obsesivo compulsivo

Insomnio

ADHD

Irritabilidad

Alt. gastrointestinal

Epilepsia

Los tratamientos farmacológicos disponibles no demostraron efectividad para mejorar los síntomas nucleares del autismo. Existe limitada evidencia de que los efectos beneficiosos superen los efectos adversos. Solo son de utilidad en el manejo de algunos problemas conductuales y de comorbilidades (**fig. 30**).

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DISPONIBLES

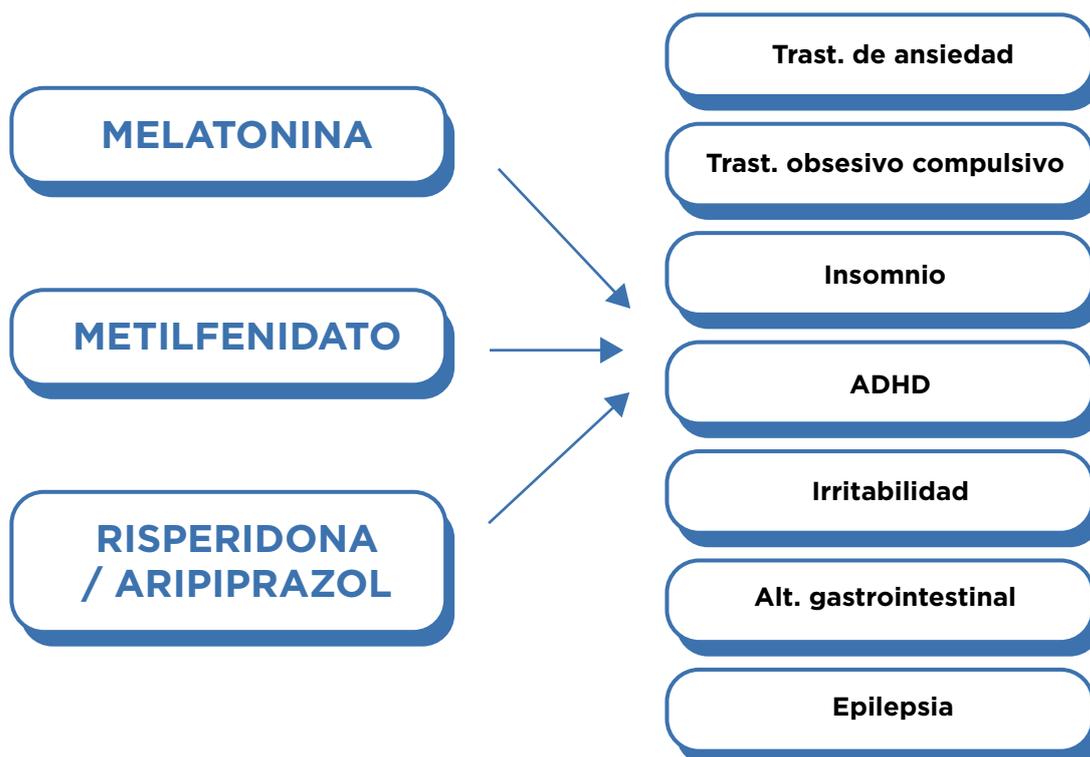
**Ningún fármaco demostró efectividad para mejorar los síntomas nucleares del CEA.**

**Existe limitada evidencia de que los efectos beneficiosos superen los efectos adversos.**

**Solo son de utilidad en el manejo de algunos problemas conductuales y de comorbilidades.**

Los fármacos aprobados por la FDA son la melatonina para el insomnio, el metilfenidato para el ADHD y la risperidona y el aripiprazol para la irritabilidad y para la agresividad (**fig. 31**).

## MEDICACIÓN APROBADA POR FDA PARA CEA





Lihi Bar-Lev Schleider et al. realizaron, en el 2019, un estudio, donde analizaron prospectivamente, entre el 2015 y 2017, a 93 niños y adolescentes entre 5-20 años con CEA y con síntomas asociados. Se les administró por 6 meses una relación 20:1 79,5 mg +/- 61,5 mg CBD y 4 mg +/- 3 mg THC tres veces al día y se los evaluó con cuestionarios estructurados. Es un estudio con un buen n, pero metodológicamente simple **(fig. 34)**.

## Experiencia de la vida real del tratamiento de CEA con cannabis medicinal: análisis de seguridad y eficacia

Sci Rep. 2019 Jan. Lihi Bar Lev Schleider, R.Mechoulam y col.

**Se analizaron datos prospectivamente entre 2015 y 2017:  
93 niños/adolescentes (5-20años) con CEA y síntomas asociados**

**Cannabinoides por 6 meses: 30% CBD + 1.5% THC  
79.5 ± 61.5 mg CBD & 4.0 ± 3.0 mg THC 3 veces al día**

**Cuestionarios estructurados**

Los síntomas que principalmente tuvieron mayor efecto son la inquietud y las agresiones con una mejora del 89%, la agitación con una mejora del 83%, la alteración del sueño con una mejora del 58%, la alteración del habla con una mejora del 30%. El cannabis no hace hablar a las personas, sino que lo que hace es regularlas para que, a partir de los tratamientos y de su propio proceso del lenguaje, pueda despertar. Las alteraciones cognitivas mejoraron 27% y la ansiedad mejoró 88% **(fig. 35)**.

## Experiencia de la vida real del tratamiento de CEA con cannabis medicinal: análisis de seguridad y eficacia

Sci Rep. 2019 Jan. Lihi Bar Lev Schleider, R.Mechoulam y col.

SÍNTOMAS	PREVALENCIA	REMISIÓN	MEJORÍA	S/CAMBIO-PEOR
Inquietud	90.4 %	1.2 %	89.8 %	8.8 %
Agresiones	79.8 %	1.3 %	89 %	9.5 %
Agitación	78.7 %	1.4 %	83.8 %	14.7 %
Alterac. sueño	60.1 %	19.5 %	58.6 %	21.7 %
Alterac. habla	60.1 %	-----	30 %	70 %
Alterac. cognitiva	48.4 %	-----	27.2 %	72.7 %
Ansiedad	36.7 %	-----	88.8 %	11.1 %
Incontinencia	27.1 %	9 %	31.8 %	59 %
Convulsiones	12.2 %	15.3 %	84.6 %	-----
Motricidad limit	9 %	18.1 %	-----	81.8 %
Constipación	8 %	12.5 %	62.5 %	25 %
Tics	8 %	20 %	80 %	-----
Alterac. digestiva	7.4 %	12.5 %	62.5 %	25 %
Apetito aumentado	7.4 %	33.3 %	33.3 %	33.3 %
Apetito disminuído	7.4 %	40 %	20 %	40 %
Depresión	5.3 %	-----	100 %	-----

Adi Aran et al. publicaron, en 2021, el estudio más importante que se hizo porque fue aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se realizó con 150 participantes con CEA de entre 5 y 21 años con conductas disruptivas severas; se incluyó a un 20% de niñas (sabemos que, en el autismo, la relación es 4:1). Se incluyeron también personas con epilepsia. No se incluyeron personas con antecedentes de psicosis, pero el autor sostiene que el CBD mejora la psicosis (fig. 36).

## Cannabinoides para conductas disruptivas en CEA: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo - Diseño cruzado

Dr. Adi Aran. Universidad de Jerusalem. Molecular Autism 2021

150 participantes con CEA entre 5 y 21 años con conductas disruptivas severas.

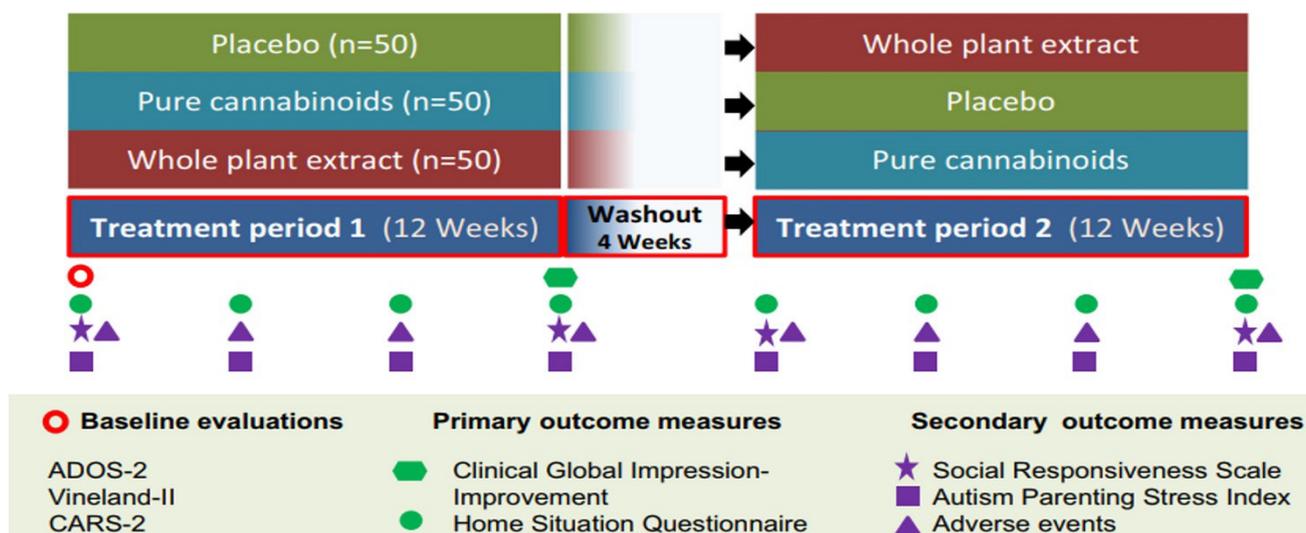
20% de niñas. Se incluye a personas con epilepsia.

No se incluye a personas con antecedentes de psicosis, aunque sostiene que el CBD mejora la psicosis .

Durante tres meses, se dividieron en tres ramas de 50 personas cada una. En este tiempo recibieron placebo, cannabinoides puros y extracto de planta, todos en una relación 20:1 CBD/THC. Se inició con 1mg/kg/día hasta una dosis máxima de 10 mg/kg/día de CBD. Se utilizaron escalas que miden cuestiones sociales, de comunicación, de interacción y de conducta, y luego se hizo un descenso suave, un mes de washout, y después se hizo un diseño cruzado. Es decir, el que recibía placebo recibió extracto de planta, etc., otros tres meses más. Este estudio tiene una buena muestra y un tiempo interesante también de tratamiento (fig. 37).

## Cannabinoides para conductas disruptivas en CEA: Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo - Diseño cruzado

Dr Adi Aran. Universidad de Jerusalem. Molecular Autism 2021



Ambas Ramas Ratio 20:1 CBD/THC. Inicio 1 mg/kg/d hasta 10 mg/kg/d de CBD.

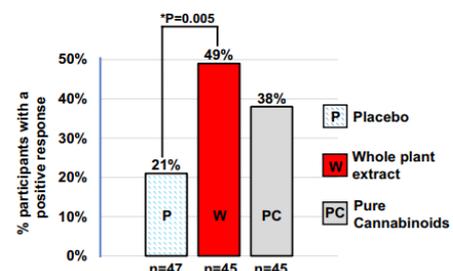
Los objetivos primarios de este estudio tuvieron que ver con la evaluación de las conductas disruptivas, y para eso se usaron unas escalas que tienen relación con la medición de variables de conducta y, como objetivos secundarios, se evaluaron la respuesta social, el índice de estrés parental y los efectos adversos. Hubo una mejoría significativa del 49% con relación a una escala que medía las conductas disruptivas con el extracto, del 38% con cannabinoides modificados y del 21% con placebo. Este dato es relevante, ya que hace pensar en una buena respuesta. En relación con el puntaje total de las otras escalas que también medían la conducta disruptiva y el estrés parental, no hubo diferencias significativas entre las dos ramas con cannabinoides y con placebo (**fig. 38**).

### OBJETIVOS PRIMARIOS:

Evaluación de Conductas Disruptivas:  
- HSQ - ASD y CGI-I

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Evaluación de Respuesta Social (SRS - 2)  
- Índice de Estrés Parental (APSI)  
- Efectos Adversos



### CGI -I:

Mejoría significativa del 49% con Extracto (p:0,005), 38% con Cann Purificados y 21 % con Placebo

**Table 4 Impact of cannabinoid treatment, as reflected by change from baseline to end of treatment period 1 in total scores of HSQ-ASD, SRS-2, and APSI**

Assessment	Median (range) [n]			Pairwise P		
	Whole-plant extract	Pure cannabinoids	Placebo	Whole-plant versus placebo	Pure C. versus placebo	Whole-plant versus pure C
HSQ-ASD	- 1.1 (- 3.8 to 1.6) [40]	- 0.7 (- 4.4 to 3.8) [42]	- 0.5 (- 3.7 to 2.5) [39]	0.575	0.915	0.508
SRS-2	- 14.9 (- 45 to 15) [34]	- 8.2 (- 69 to 45) [28]	- 3.6 (- 63 to 35) [36]	<b>0.009</b>	0.801	0.202
APSI	- 5.4 (- 39 to 13) [38]	- 4.9 (- 19 to 22) [42]	- 1.5 (- 26 to 20) [42]	0.502	0.513	0.991

HSQ Home Situations Questionnaire-ASD; SRS-2 Social Responsiveness Scale-2nd edition; APSI Autism Parenting Stress Index

Median tests were used, as distributions were non-normal

P-values are based on Mood's Median Test of each pairwise comparison

HSQ-ASD y APSI: el puntaje total no mostró diferencias significativas entre las ramas con cannabinoides y placebo

Los efectos adversos que se observaron con más frecuencia fueron somnolencia, disminución del apetito, pérdida de peso, cansancio, euforia y ansiedad. Todos estos efectos tienen una relación bastante similar entre la rama de cannabinoides y la rama de extracto de planta **(fig. 39)**.

## Efectos adversos reportados a los 3 meses de tratamiento

Dr. Adi Aran. Universidad de Jerusalem. Molecular Autism 2021

	Whole-plant extract CBD 5.5 mg/kg/d; n = 95 (%)	Pure cannabinoids CBD 5.5 mg/kg/d; n = 93 (%)	Placebo n = 94 (%)	P value (placebo vs cannabinoids)
<b>Somnolence</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>7.5</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Mild	20	18.5	7.5	
Moderate	7	5.5	0	
Severe	0	0	0	
<b>Decreased appetite</b>	<b>24</b>	<b>22</b>	<b>15</b>	<b>0.157</b>
Mild	21	16.5	13	
Moderate	3	5.5	2	
Severe	0	0	0	
<b>Weight loss</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>4</b>	<b>0.053</b>
Mild	9	12	3	
Moderate	3	1	1	
Severe	0	0	0	
<b>Tiredness</b>	<b>25</b>	<b>34</b>	<b>19</b>	<b>0.077</b>
Mild	21	28.5	18	
Moderate	4	5.5	1	
Severe	0	0	0	
<b>Euphoria</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>0.201</b>
Mild	15	16	12	
Moderate	5	3	1	
Severe	0	0	0	
<b>Anxiety</b>	<b>20</b>	<b>27</b>	<b>14</b>	<b>0.084</b>
Mild	17	25	11	
Moderate	3	2	3	

Este es el primer estudio con placebo que demostró la potencialidad de disminuir el comportamiento disruptivo con buena tolerancia y mejorías significativas en la conducta mayores que el placebo. Se observó mejoría en los síntomas nucleares del autismo, como ser mejoras en la sociabilidad y en las conductas agresivas. No se observaron efectos adversos graves **(fig. 40)**.

## Estudio randomizado doble ciego con placebo en niños con autismo y con problemas de conducta

Dr. Adi Aran. Universidad de Jerusalem. Molecular Autism 2021

### Resultados

Este es el primer estudio con placebo que demostró la potencialidad de disminuir el comportamiento disruptivo con buena tolerancia y mejorías significativas en la conducta mayores al placebo.

Se observó mejoría en los síntomas nucleares del CEA (SRS-2).

Mejóro la sociabilidad y la conducta vs. placebo.

Se observó respuesta similar para las 2 ramas de cannabinoides: puro y extracto.

CGI-I (conducta): mejoría en 49 % (extracto) vs. placebo: 21 % (p 0,005)  
 SRS-2 (sociabilidad): Mejoría mayor que el placebo con el extracto (p 0,009)  
 HSQ (conducta): No se observaron diferencias significativas.

No se presentaron efectos adversos serios.

Entonces, para resumir, la CEA es parte de un grupo de alteraciones del neurodesarrollo para el cual aún no existe un tratamiento específico. El 40% de los niños no responden a fármacos y tratamientos para conductas disruptivas severas. Se utilizan antipsicóticos típicos-atípicos, anticonvulsivantes y antidepresivos para controlar los síntomas, que pueden provocar efectos adversos severos. Los productos con cannabinoides mostraron efectos adversos leves y moderados en general, y un perfil de seguridad mayor **(fig. 41)**.

## CONCLUSIONES DE ESTUDIOS EN CEA

**La CEA es parte de un grupo de alteraciones del neurodesarrollo para el cual aún NO existe un tratamiento específico.**

**El 40% de los niños NO responden a fármacos y tratamientos para conductas disruptivas severas.**

**Se utilizan antipsicóticos atípicos - típicos, anticonvulsivantes y antidepresivos para controlar los síntomas. Estos pueden provocar efectos adversos serios: nefropatía, hepatopatía, síndromes metabólicos, etc.**

**Los productos con cannabinoides mostraron efectos adversos leves y moderados en general, mostrando un perfil de seguridad mayor.**

Se encontraron estudios con disminución de los cannabinoides endógenos; dos estudios mostraron menor nivel de anandamida en CEA. El CBD inhibe la FAAH, enzima que degrada la AEA, por lo que aumentan sus niveles. En la mayoría de los estudios realizados, se utilizaron aceites con alto contenido de CBD. Los síntomas blancos en donde actuó, en los diferentes estudios, el CBD fueron autoagresiones, episodios de ira, hiperactividad, alteraciones del sueño, ansiedad, agitación psicomotora, irritabilidad, agresión, sensibilidad sensorial, cognición, atención, interacción social, cambios en el lenguaje, depresión, inquietud **(fig. 42)**.

## CONCLUSIONES DE ESTUDIOS EN CEA

**Se encontraron niveles bajos de 3 cannabinoides endógenos: AEA, OEA, PEA.**

**2 estudios mostraron menor nivel de anandamida en CEA.**

**El CBD inhibe la enzima que degrada AEA (FAAH), por lo que aumentan sus niveles.**

**La mayoría de los estudios utilizaron aceites con alto contenido de CBD.**

**Se observó mejoría en síntomas como autoagresiones, episodios de ira, hiperactividad, alteraciones del sueño, ansiedad, agitación psicomotora, irritabilidad, agresión, sensibilidad sensorial, cognición, atención, interacción social, cambios en el lenguaje, depresión, inquietud.**

# CASO CLÍNICO

## AGOSTO 2020

---

Manuel tiene 18 años, con diagnóstico desde los 4 años de CEA y discapacidad intelectual moderada, comunicación limitada a palabras sueltas. Sin antecedentes médicos significativos, excepto actualmente con IMC 37 (107 kg), con estudios complementarios normales (RMN, EEG, neurometabólicos y genéticos). Inicia a los 3 años con tratamiento psicofarmacológico por alteración de la conducta.

## OCTUBRE 2020

---

El motivo de consulta se debe a la preocupación de los padres con relación al tratamiento psicofarmacológico y si potencialmente es viable el uso de cannabidiol.

El plan con el que se recibe en agosto del 2020 es olanzapina 30 mg/día hace 6 años, sertralina 50 mg/día hace 9 años, paroxetina 25 mg/día hace 5 años, quetiapina 150 mg/día hace 6 años y diazepam 10 mg/día hace 9 años. Se inicia el descenso lento de olanzapina (de 30 mg/día a 25 mg/día) y paroxetina de 25 mg/día a 12,5mg/día y, a los 10 días, suspender. Se instauro cannabidiol gradualmente. Luego de 2 meses de inicio del tratamiento con cannabidiol, relatan mejoría conductual con relación a enojos menos intensos y frecuentes, menor inquietud durante el sueño, disminución de la ansiedad y menor necesidad de deambular constantemente, mayor concentración en algunas actividades y leve disminución del apetito. Continúa mordiéndose la mano. Se observa un descenso, en dos meses, de 5 kg (peso: 102 kg).

## ENERO 2021

---

En octubre de 2020, el plan farmacológico era olanzapina 15 mg/día, sin paroxetina, sertralina 50 mg/día, diazepam 10 mg/día, quetiapina 150 mg/día y cannabidiol 20 mg/día. Se inicia descenso gradual de quetiapina y de diazepam. Luego de 5 meses de inicio del tratamiento (enero 2021), relatan menor irritabilidad y conductas manejables, sin crisis de desborde. Presentó insomnio de conciliación de 2 horas, por lo que continuó con diazepam 10 mg por la noche, y se inició melatonina 6 mg/día. El tratamiento actual era quetiapina 150 mg/día, olanzapina 15 mg/día y sertralina 50 mg/día. Se inicia el descenso del diazepam y el ascenso del cannabidiol a 50 mg/día, con cambios de horario de la toma nocturna por excitación.

# CASO CLÍNICO

## AGOSTO 2020

Manuel tiene 18 años, con diagnóstico desde los 4 años de CEA y discapacidad intelectual moderada, comunicación limitada a palabras sueltas. Sin antecedentes médicos significativos, excepto actualmente con IMC 37 (107 kg), con estudios complementarios normales (RMN, EEG, neurometabólicos y genéticos). Inicia a los 3 años con tratamiento psicofarmacológico por alteración de la conducta **(fig. 43)**.

**Manuel, de 18 años de edad, con diagnóstico desde los 4 años de CEA y Disc. Intelectual Moderado, comunicación limitada a palabras sueltas.**

**Sin antecedentes médicos significativos, excepto actualmente con IMC: 37 (107 kg) con estudios complementarios normales (RMN, EEG, Neurometabólicos y Genéticos).**

**Inició con psicofármacos a los 3 años por alteración de la conducta: risperidona, aripiprazol, valproico, carbamacepina, fluoxetina, topiramato, metilfenidato, biperideno, haloperidol, clozapina, zuclopentixol.**

## OCTUBRE 2020

El motivo de consulta se debe a la preocupación de los padres con relación al tratamiento psicofarmacológico y si potencialmente es viable el uso de cannabidiol.

El plan con el que se recibe en agosto del 2020 es olanzapina 30 mg/día hace 6 años, sertralina 50 mg/día hace 9 años, paroxetina 25 mg/día hace 5 años, quetiapina 150 mg/día hace 6 años y diazepam 10 mg/día hace 9 años. Se inicia el descenso lento de olanzapina (de 30 mg/día a 25 mg/día) y paroxetina de 25 mg/día a 12,5mg/día y, a los 10 días, suspender. Se instaura cannabidiol gradualmente. Luego de 2 meses de inicio del tratamiento con cannabidiol, relatan mejoría conductual con relación a enojos menos intensos y frecuentes, menor inquietud durante el sueño, disminución de la ansiedad y menos necesidad de deambular constantemente, mayor concentración en algunas actividades y leve disminución del apetito. Continúa mordiéndose la mano. Se observa un descenso, en dos meses, de 5 kg (peso: 102 kg) **(fig. 44)**.

**Luego de 2 meses de inicio del tratamiento con cannabidiol, relatan mejoría conductual con relación a enojos menos intensos y frecuentes. Menor inquietud durante el sueño, disminución de la ansiedad y menos necesidad de deambular constantemente. Mayor concentración en algunas actividades y leve disminución del apetito. Continúa mordiéndose la mano. Peso: 102 kg (descenso de 5 kg en dos meses).**

## ENERO 2021

---

En octubre de 2020, el plan farmacológico era olanzapina 15 mg/día, sin paroxetina, sertralina 50 mg/día, diazepam 10 mg/día, quetiapina 150 mg/día y cannabidiol 20 mg/día. Se inicia descenso gradual de quetiapina y de diazepam. Luego de 5 meses de inicio del tratamiento (enero 2021), relatan menor irritabilidad y conductas manejables, sin crisis de desborde. Presentó insomnio de conciliación de 2 horas, por lo que continuó con diazepam 10 mg por la noche, y se inició melatonina 6 mg/día. El tratamiento actual era quetiapina 150 mg/día, olanzapina 15 mg/día y sertralina 50 mg/día. Se inicia el descenso del diazepam y el ascenso del cannabidiol a 50 mg/día, con cambios de horario de la toma nocturna por excitación **(fig. 45)**.

**Luego de 5 meses del inicio de tratamiento, relatan menor irritabilidad y conductas “manejables”, sin crisis de desborde. Presentó insomnio de conciliación de 2 h, por lo que continuó con diazepam 10 mg x la noche. Inicio de melatonina 6 mg/d.**

**Actual: quetiapina 150 mg/d, olanzapina 15 mg/d (30), sertralina 50 mg/d.**

**Se inicia descenso de diazepam y ascenso de cannabidiol a 50 mg/d con cambio de horarios de la toma nocturna por excitación.**

## ABRIL 2021

---

Luego de 8 meses del inicio de tratamiento (abril 2021), relatan que empezó a armar frases, se muestra atento a su entorno, entusiasmado con las actividades y tratamientos de la institución, y en consultorio. Busca relacionarse con pares. El tratamiento en ese momento era quetiapina 100 mg/día, olanzapina 10 mg/día, sertralina 50 mg/día, melatonina 9 mg/día y cannabidiol 80 mg/día **(fig. 46)**.

**Luego de 8 meses del inicio de tratamiento, relatan que empezó a armar frases, se muestra atento a su entorno, entusiasmado con las actividades y tratamientos en la institución y en consultorio. Busca relacionarse con pares.**

**Actualmente, con quetiapina 100 mg/d (150), olanzapina 10 mg/d (30), sertralina 50 mg/d, melatonina 9 mg/d. cannabidiol 80 mg/d.**

## JULIO 2021

---

Luego de 11 meses (julio 2021) de inicio de tratamiento con cannabidiol, relatan que se encuentra muy conectado y atento, participa y permanece en las actividades familiares sin sentirse incómodo por la gente y por los ruidos. Mejoró su lenguaje expresivo y raramente se muerde la mano. Se manifiesta opositorista con algunas propuestas. Sueño conservado. Disminución significativa del apetito con un descenso de 17 kg en 11 meses (Peso: 90 kg) **(fig. 47)**.

**Luego de 11 meses del inicio de tratamiento con cannabidiol, relatan que se encuentra muy conectado y atento. Participa y permanece en las actividades familiares sin sentirse incómodo por la gente y por los ruidos. Mejoró su lenguaje expresivo; raramente se muerde la mano. Se manifiesta opositorista con algunas propuestas. Sueño conservado. Disminución significativa del apetito. Peso: 90 kg (descenso de 17 kg en 11 meses ).**

## NOVIEMBRE 2021

---

En ese momento estaba con el siguiente esquema de tratamiento: quetiapina 100 mg/día, olanzapina 7,5 mg/día, sertralina 50 mg/día, Melatonina 9 mg/día y cannabidiol 120 mg/día.

En noviembre de 2021, concurre al instituto doble jornada, se encuentra muy adaptado. Aprende números y colores. Presenta gran conexión con el entorno, sigue pautas, logra permanecer sentado un tiempo prolongado, y no presenta crisis de desborde. Disfruta de salidas familiares a espacios abiertos y cerrados. Sueño y apetito conservados. El tratamiento era quetiapina 75 mg/día, olanzapina 7,5 mg, sertralina 50 mg/día, melatonina 9 mg/día y cannabidiol 160 mg/día **(fig. 48)**.

**Concurre al instituto doble jornada, donde se encuentra muy adaptado. Aprendiendo números y colores.**

**Presenta gran conexión con el entorno, sigue pautas, logra permanecer sentado un tiempo prolongado, no presenta crisis de desborde. Disfruta de salidas familiares a espacios abiertos y cerrados. Sueño y apetito conservados.**

**Actualmente con quetiapina 75 mg/d (150), Olanzapina 7,5 mg/d (30),**

**sertralina 50 mg/d,**

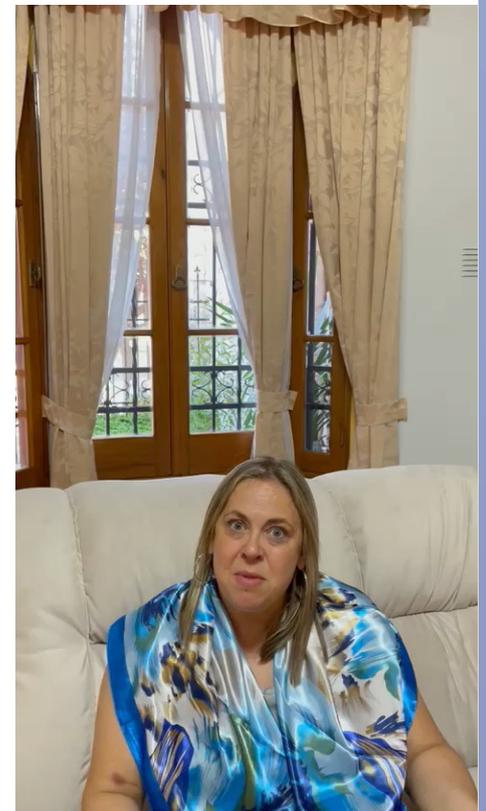
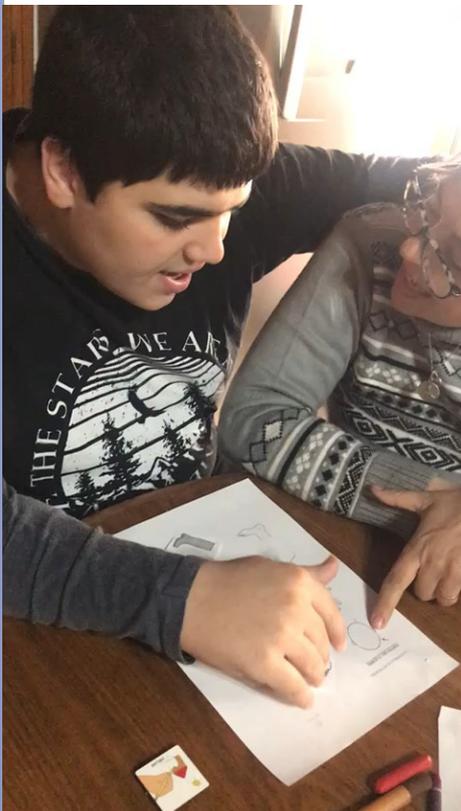
**melatonina 9 mg/d.**

**cannabidiol 160 mg/d.**

Luego de 18 meses de tratamiento (marzo de 2022), se encuentra con el siguiente plan farmacológico: quetiapina 75 mg/día (150), sertralina 25 mg/día (50), olanzapina 5 mg/día (30), melatonina 9 mg/día, omega 3 y cannabidiol 180 mg/día. Como conclusión, podemos decir que la implementación del cannabidiol en este paciente ha estabilizado su cuadro conductual de modo significativo, lo que permitió obtener logros en la comunicación, interacción y actividades de la vida cotidiana, así como la disminución de los efectos adversos luego del descenso paulatino de los psicofármacos **(fig. 49)**.

## CONCLUSIONES

**La implementación del cannabidiol en este paciente ha estabilizado su cuadro conductual de modo significativo, permitiéndole obtener logros en la comunicación, interacción y actividades de la vida cotidiana, así como la disminución de los efectos adversos luego del descenso paulatino de los psicofármacos.**





# CANNABIDIOL Y SALUD MENTAL:

## DESDE LA EVIDENCIA HASTA LA EXPERIENCIA

**Dr. Juan Manuel Orjuela Rojas**

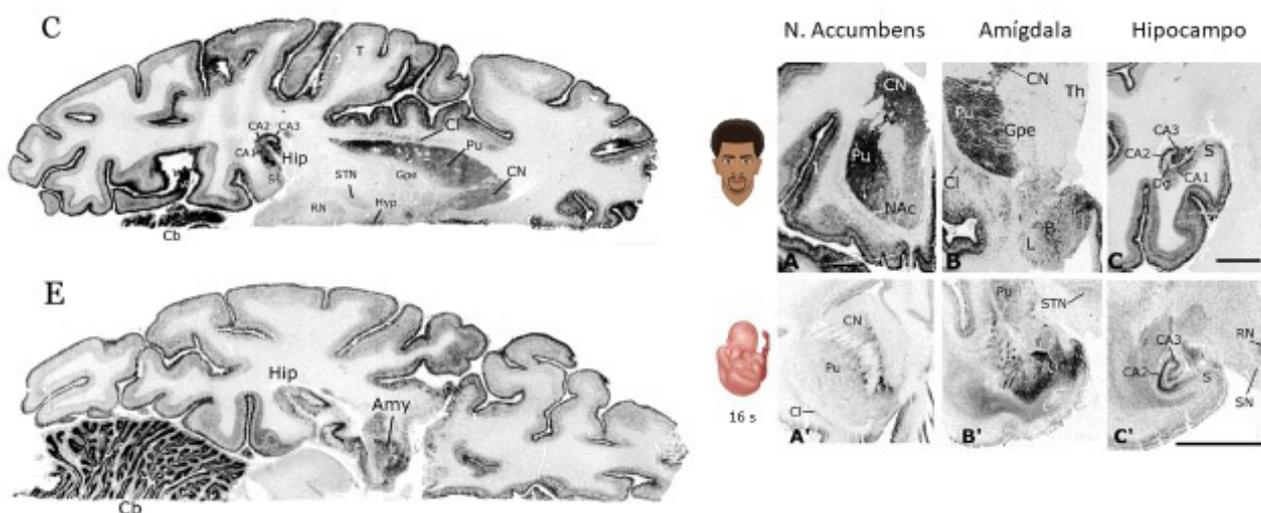
El sistema cannabinoide es filogenéticamente muy antiguo y se encuentra en todos los mamíferos, las aves, los reptiles y los peces; por lo tanto, forma parte de la esencia de la vida misma.

En un estudio del 2003 publicado en Neuroscience, se ve que, desde el desarrollo endogenético del feto, ya se pueden ubicar receptores de cannabinoides tipo 1, por un método denominado autorradiografía, donde se ven reteñidas la corteza cerebral, la ínsula y otras regiones relevantes. Este método nos permite visualizar, en cerebros humanos, cuál es la distribución de receptores cannabinoide. En un feto de 16 semanas, encontramos que hay receptores de cannabinoides en tres zonas fundamentales para la neuropsiquiatría. La primera es el núcleo accumbens (que es el centro de recompensa y de placer del cerebro involucrado en adicciones); la segunda es la amígdala cerebral, en su porción basolateral (que es muy importante para neuropsiquiatría en cuanto a todo lo relacionado con ansiedad y con descontrol de impulsos); y, por último, la zona del hipocampo muestra en todas sus regiones una alta expresión de receptores de cannabinoides (**fig. 50**).

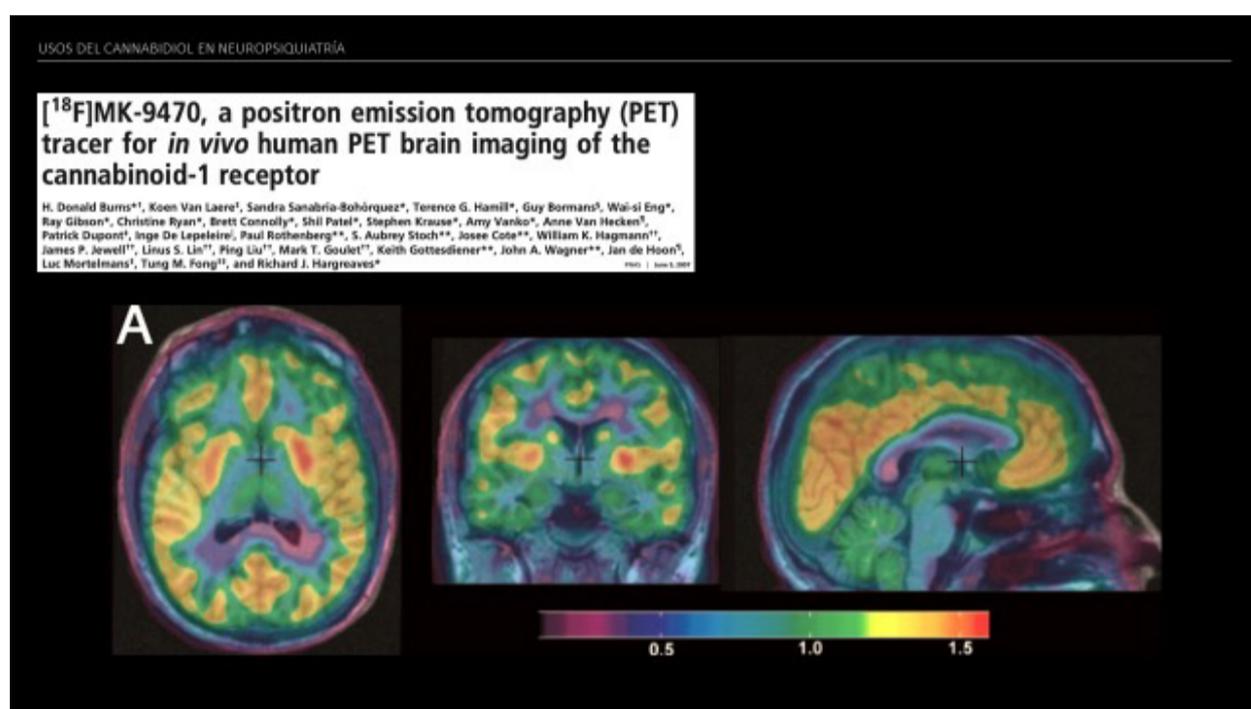
USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

### PREFERENTIAL LIMBIC EXPRESSION OF THE CANNABINOID RECEPTOR mRNA IN THE HUMAN FETAL BRAIN

Neuroscience 118 (2003) 661-694



Un grupo belga de investigadores, en el 2007, realizaron un estudio utilizando un PET (MK-9470), y por primera vez se observó in vivo la distribución real de un cerebro con receptores de cannabinoides tipo 1 (CB1). La mayoría de los receptores se encuentran ubicados en zonas completamente relevantes para la neuropsiquiatría y para la salud mental: el cíngulo anterior, que es una región muy importante para la depresión, para la percepción del dolor y para la motivación (región que se daña en enfermedades neurodegenerativas como la demencia frontotemporal), y el cíngulo posterior (que participa en la cognición social y en la memoria autobiográfica). Se observa también una alta concentración de CB1 en los ganglios basales, por lo que cada vez hay más estudios en enfermedad de Parkinson, en los síntomas no motores, y el tratamiento con cannabidiol para esa condición. Se observa alta concentración también en toda la corteza cerebral; por lo tanto, tenemos un cerebro mamífero humano inundado de receptores CB1 en zonas elocuentes para la salud mental (**fig. 51**).

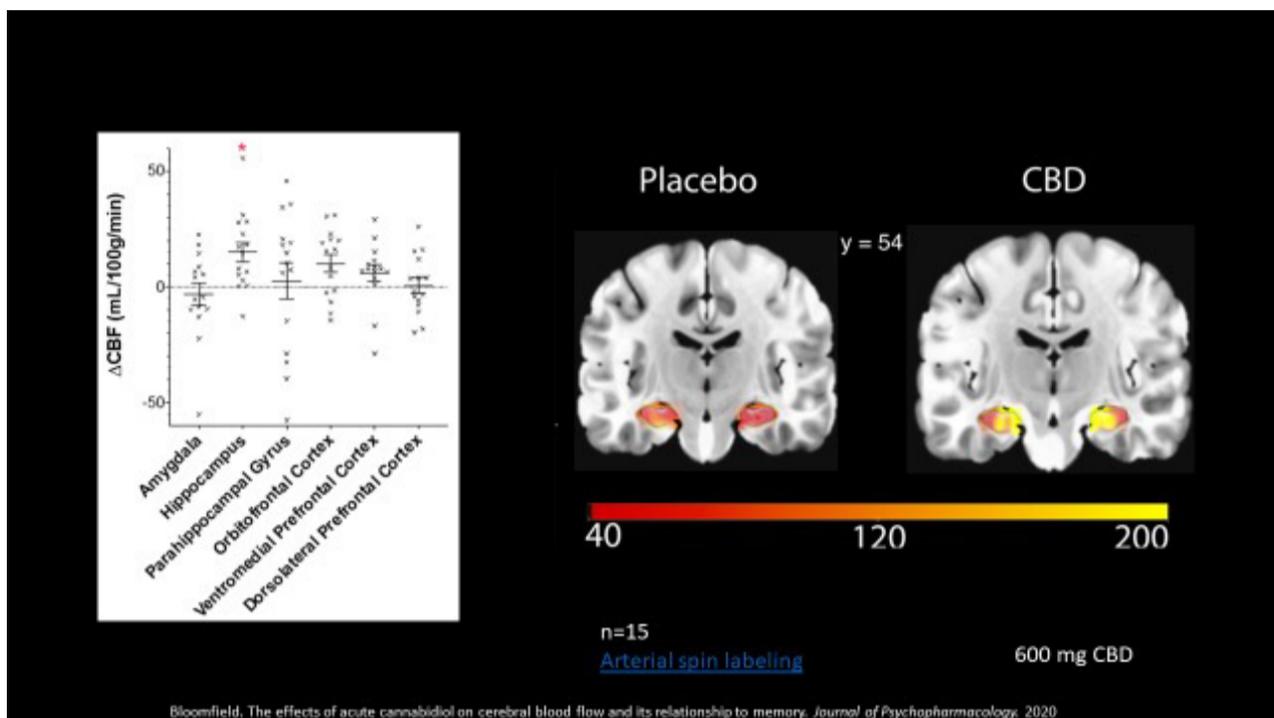


Se pueden observar distribuidos los receptores cannabinoides en todo el cuerpo, como ser la médula ósea, el sistema inmune, los pulmones, el sistema gastrointestinal. Es por eso que las distintas especialidades han intentado investigar cuáles son los beneficios de cannabinoides en su área. Sin embargo, a pesar de que hay muchos receptores en la corteza cerebral y en las zonas mencionadas, también hay ausencia de receptores o una baja concentración de estos en, por ejemplo, el tallo cerebral. En el tallo cerebral se concentran los núcleos respiratorios y, teniendo en cuenta la posibilidad de intento de suicidio de los pacientes con cannabidiol, nos podemos quedar tranquilos de que prescribir cannabidiol no va a ocasionar depresión respiratoria, a diferencia de en el caso de las benzodiazepinas o de los opioides (**fig. 52**).

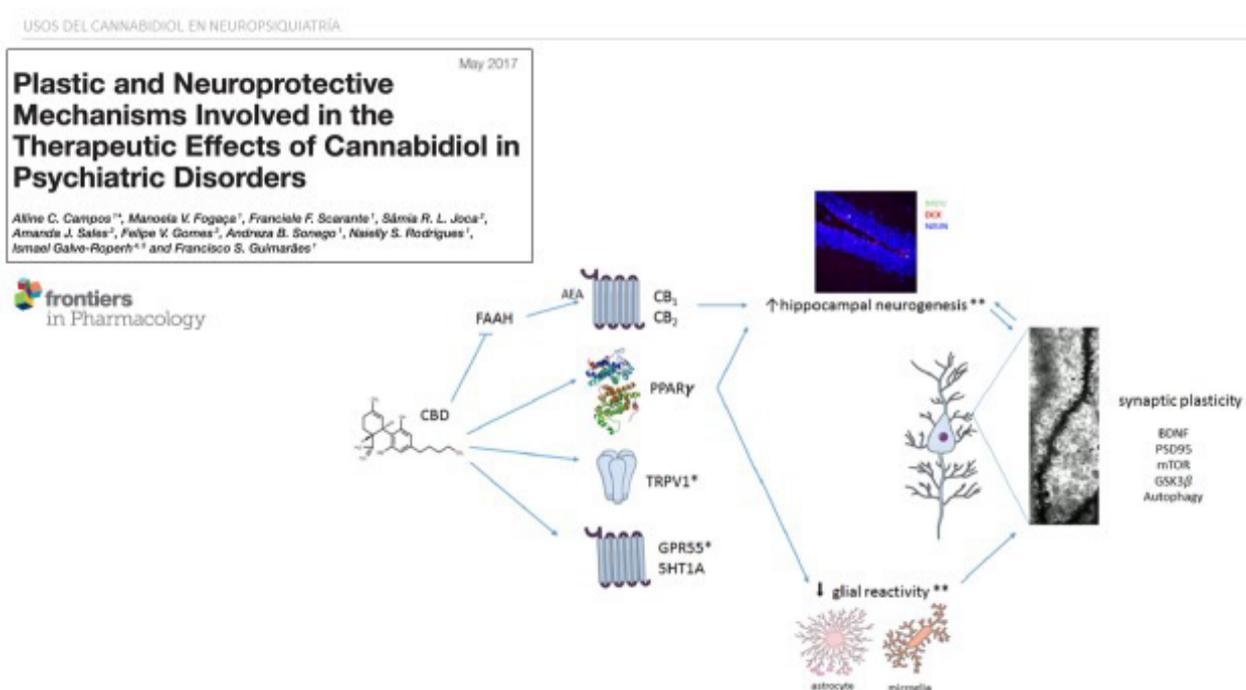
## DISTRIBUCIÓN DE LOS RECEPTORES CANNABINOIDES



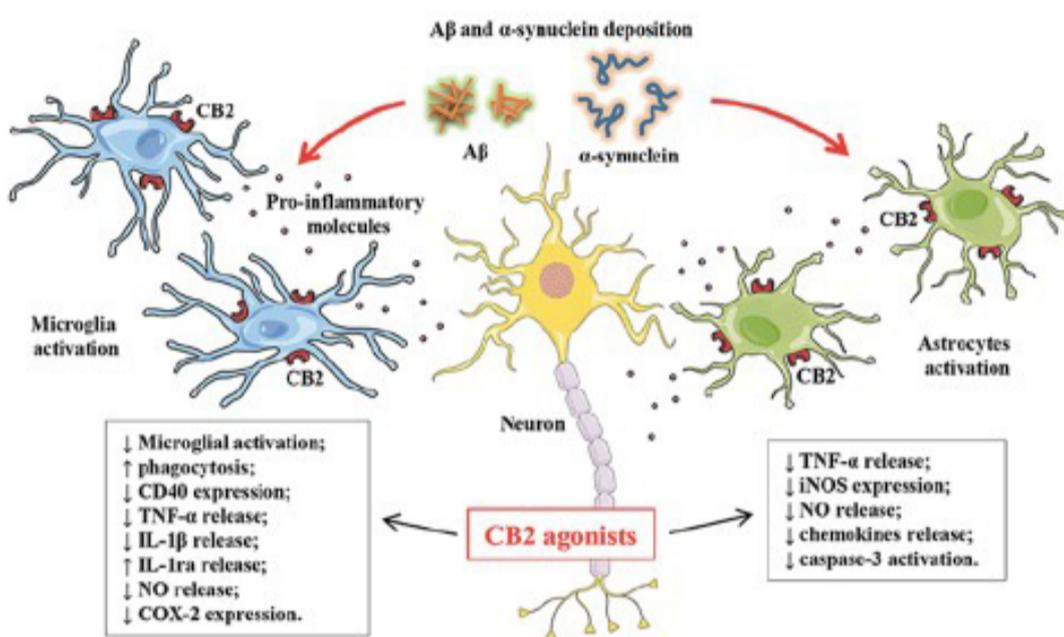
En un estudio publicado en 2020, se utilizó un método denominado *arterial spin labeling*, que permite detectar la perfusión y el flujo sanguíneo cerebral en ciertas regiones. En este estudio administraron 600 mg de cannabidiol y, posteriormente, lo equipararon con placebo, y encontraron una alta perfusión del hipocampo y una baja perfusión de la amígdala. Esta relación es muy interesante porque, por ejemplo, en trastornos de ansiedad en estrés postraumático, el objetivo es bajar la actividad amigdalina, que está hiperactiva y ocasiona los síntomas involucrados en esta condición (**fig. 53**).



Un estudio publicado en 2017 denominado “Los efectos neuroprotectores y plásticos del cannabidiol en las enfermedades mentales” muestra que, básicamente, el cannabidiol inhibe la FAAH (que significa amida hidrolasa de ácidos grasos). Al inhibir esta enzima, se incrementan los niveles de AEA. La AEA se une a los receptores CB1 y CB2, y aumenta la neurogénesis hipocampal. Esto también lo provocan los antidepresivos pero, en este caso, hay otra vía diferente con receptores que están expresados desde la semana 16 del feto. Entonces, tenemos neurogénesis hipocampal, probablemente neuroprotectora. Pero también recordemos que el cannabidiol se une a receptores de peroxisomas, vaniloides y 5HT1A. Por los receptores de peroxisomas se produce algo que ocurre en las enfermedades neurodegenerativas: la reactividad glial. Cuando se realiza una RMN cerebral a una persona con demencia, se observa que hay regiones que son hiperintensas o regiones que están cicatrizadas o fibrosadas en el cerebro. Esto corresponde a la reactividad glial y es lo que está disminuyendo el cannabidiol en cerebros de ratones; hay que ver si eso se puede reproducir en un cerebro humano (**fig. 54**).



En la fisiopatología de la enfermedad de alzhéimer, hay un depósito de beta amiloide que es progresivo y genera inflamación y neurodegeneración progresiva. Hoy en día no se sabe cómo frenar los depósitos de beta amiloide, ya que ni la memantina ni la fisostigmina lo hacen. Se están estudiando anticuerpos monoclonales para evaluar si fagocitan esas proteínas. Las células de la microglia tienen receptores CB2, y su agonismo aumenta la fagocitosis de proteínas anómalas como el beta amiloide. En este estudio, puede verse cómo la microglia fagocita el beta amiloide por un mecanismo diferente a la neuroprotección. La alfa sinucleína es parte de la fisiopatología de la enfermedad de Párkinson y la demencia por cuerpos de Lewy, que son enfermedades neurodegenerativas. Y también, a través de la microglia por receptores CB2, podemos tener un efecto de neuroprotección en ratones; aún no sabemos si se reproduce este efecto en humanos (**fig. 55**).



Cassano T. Cannabinoid Receptor 2 Signaling in Neurodegenerative Disorders: From Pathogenesis to a Promising Therapeutic Target. 2017. *Frontiers in Neuroscience*

En el caso de la demencia rápidamente progresiva (dentro de esta está la enfermedad por priones o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), se están haciendo estudios en ratones con dosis muy altas de cannabidiol de 60 mg/kg (dosis mucho mayor que la utilizada en la epilepsia) y están encontrando un efecto neuroprotector por lo menos en cuanto a días de duración y a vitalidad. En el caso del que tomaba placebo, vivió 200 días y el que tomaba dosis altas de cannabidiol, 250 días. La pregunta es si le dio calidad de vida al ratón o no, pero por lo menos tenemos un efecto neuroprotector en enfermedades que hoy en día no tienen una cura o un tratamiento (**fig. 56**).

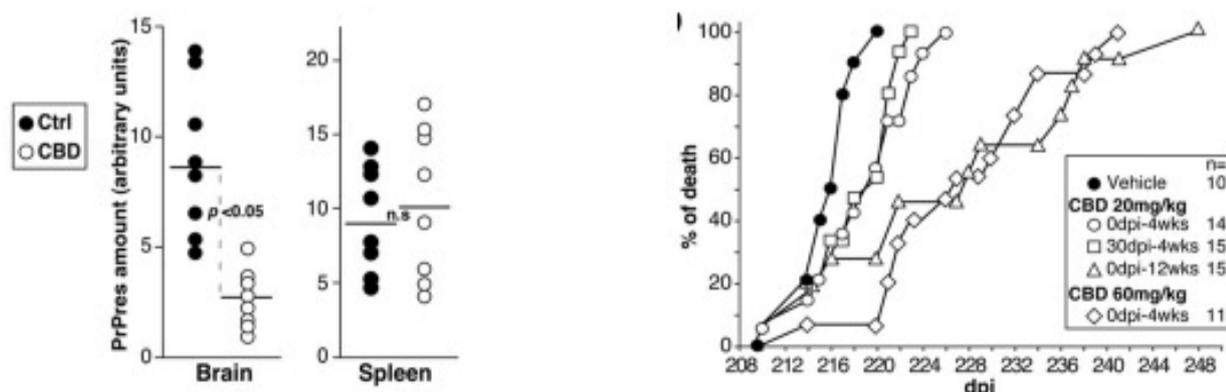
**Neurobiology of Disease**

### Nonpsychoactive Cannabidiol Prevents Prion Accumulation and Protects Neurons against Prion Toxicity

Serda Dirikoc,<sup>1</sup> Suzette A. Priola,<sup>2</sup> Mathieu Marella,<sup>3</sup> Nicole Zsürger,<sup>1</sup> and Joëlle Chabry<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Unité Mixte de Recherche 6897, Centre National de la Recherche Scientifique, 06560 Valbonne, France, <sup>2</sup>Laboratory of Persistent Viral Diseases, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Rocky Mountain Laboratories, Hamilton, Montana 59848, and <sup>3</sup> Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037

*The Journal of Neuroscience*, September 5, 2013 • 33(36):9531–9544 • 9537



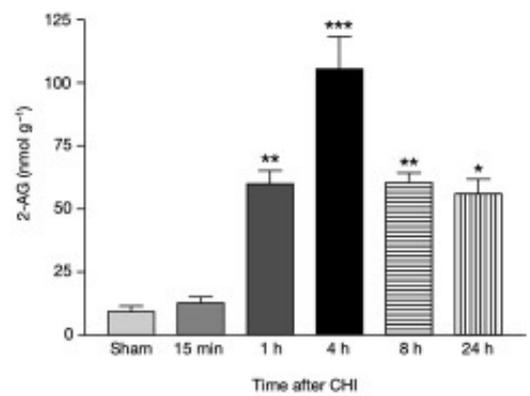
Hay estudios también en trauma craneoencefálico. Se conoce que, posteriormente a un trauma, el cuerpo genera a demanda endocannabinoides. Hay un pico de 2-AG a las 4 horas del trauma. De esta forma, si se potencia la AEA o el 2-AG en personas que tengan un accidente, se les puede dar una infusión de cannabidiol y tendría un efecto neuroprotector (**fig.57**).



### An endogenous cannabinoid (2-AG) is neuroprotective after brain injury

David Panikashvili<sup>1</sup>, Constantina Simeonidou<sup>2</sup>, Shimon Ben-Shabat<sup>1</sup>, Lumir Hanuš<sup>1</sup>, Aviva Breuer<sup>1</sup>, Raphael Mechoulam<sup>1</sup> & Esther Shohami<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmacology, and <sup>2</sup> Department of Medicinal Chemistry and Natural Products, Medical Faculty, Hebrew University, Jerusalem 91120, Israel



Esto están haciendo los grupos que comenzaron a publicar en *Journal of Neurotrauma*: el uso de cannabis medicinal para injurias traumáticas y también, en *Frontiers in Pharmacology*, el impacto de los endocannabinoides en el trauma craneoencefálico (**fig. 58**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

## CBD EN TRAUMA CRANEOENCEFÁLICO

*Journal of Neurotrauma*, Vol. 38, No. 14 | Reviews

### Use of Medical Cannabis to Treat Traumatic Brain Injury

Danielle C. Hergen, Sidney Robertson-Bentz, Veronik Skard, Daniela Schwitzer, Kent Hatcher, Dan P. Corey, Devin K. Quinn, Joseph R. Sadek, Jacob McDonald, and Andrew R. Meyer

Published Online: 1 Jul 2021 | <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7148>

### Endocannabinoids: A Promising Impact for Traumatic Brain Injury

Lesley D. Schurman and Aron H. Lichtman\*

Department of Pharmacology and Toxicology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Journal 17 February 2021  
doi: 10.3389/fphar.2021.710088



Hay otros eventos patogénicos o alteraciones psicopatológicas que podrían generar también incremento en la anandamida, además del trauma craneoencefálico, todo lo que llamamos excitotoxicidad NMDA, que incluye todas las enfermedades neurodegenerativas, donde se ve un exceso de excitación del receptor NMDA y, por lo tanto, un exceso de calcio en la célula, y hay muerte por excitotoxicidad. Lo que hace la memantina es intentar bloquear un poco la NMDA. Este es otro mecanismo diferente para disminuir la liberación de glutamato: es un mecanismo neuroprotector. Entonces, podemos observar un efecto neuroprotector en el uso de cannabis medicinal; lo que pasa es que aún los estudios están en fase preclínica; aún debemos poder reproducirlo en los humanos (**fig. 59**).

#### Pathogenic events that increase anandamide levels.

Pathogenic insult	Alteration to the endocannabinoid system
traumatic brain injury	increases in anandamide
NMDA-induced excitotoxicity	increases in anandamide
kainic acid-induced seizures	increases in anandamide
6-Hydroxydopamine toxicity	increases in anandamide
model of multiple sclerosis	increases in anandamide

Un ejemplo de la expresión del sistema endocannabinoide en la cotidianidad es en las personas que realizan ejercicio, que sienten como si estuvieran volando, anestesiados, alegres, felices. Esto se llama *Runners high: la euforia del corredor* o la droga del corredor. En ese momento, siempre nos enseñaron que eran las endorfinas o la dopamina las que participaban. En un estudio publicado en el 2003, midieron a un grupo control (que eran personas que caminaban) versus ciclistas y corredores, y observaron que, cuando la gente se sentía así, la anandamida estaba incrementada (**fig. 60**).



Otro es el caso de Jo Cameron, una mujer de 71 años que se volvió famosa en Reino Unido, en Edimburgo, Escocia, porque decían que era la mujer que no sentía ansiedad ni dolor (**fig. 61**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA



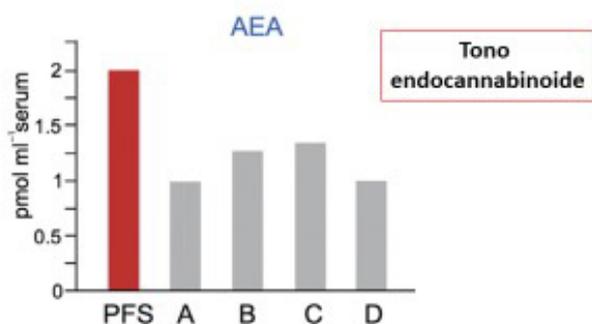
Un grupo de anestesiólogos en Edimburgo propuso hacerle estudios genéticos, y encontraron que Jo Cameron (Journal of Anaesthesia en el 2019) tiene una microdelección de la FAAH. Al no tener esta enzima que degrada la anandamida, los niveles de esta última eran muy altos, por lo que le daba un estado de analgesia y de no ansiedad. El dolor y la ansiedad están muy relacionados: a mayor dolor, mayor ansiedad y, a mayor ansiedad, mayor dolor. Este caso nos enseñó que hay un tono endocannabinoide en todos los humanos que es idiosincrático; cada uno tiene un nivel de anandamida y, por ende, un nivel de dolor diferente (**fig. 62**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

## El caso de Jo Cameron

Microdeletion in a FAAH pseudogene identified in a patient with high anandamide concentrations and pain insensitivity

Abdella M. Habib<sup>1,2</sup>, Andrei L. Okorokov<sup>1</sup>, Matthew N. Hill<sup>3</sup>, Jose T. Bras<sup>4,5</sup>,



British Journal of Anaesthesia, 123 (2): e249–e253 (2019)



Un grupo de investigadores analizó la circulación de endocannabinoides en un grupo de pacientes con disregulación afectiva; son pacientes muy lábiles, muy inestables y reactivos, como esos que llamamos *del grupo B*. Encontraron que, en 115 sujetos, comparados con 60, los niveles de 2-AG y AEA, a medida que aumentaba la escala de disregulación afectiva, disminuían los niveles de endocannabinoides (**fig. 63**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

### Circulating endocannabinoids and affect regulation in human subjects

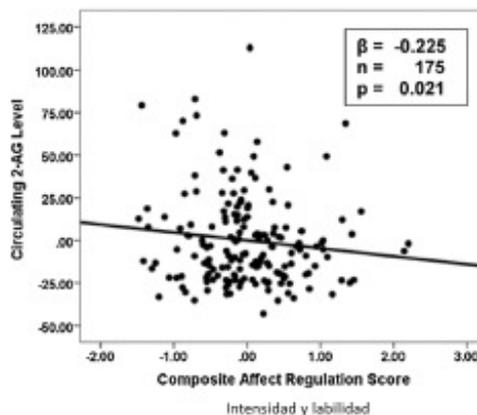
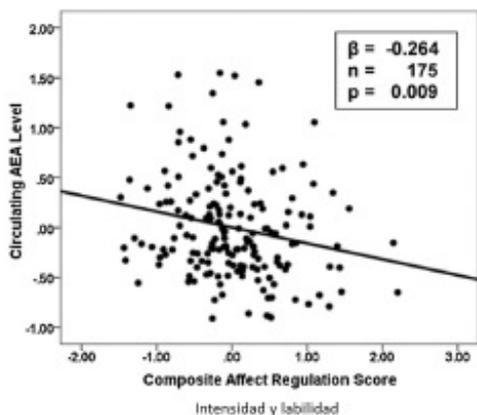
Emil F. Coccaro<sup>a,\*</sup>, Matthew N. Hill<sup>b</sup>, Lauren Robinson<sup>a</sup>, Royce J. Lee<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Clinical Neuroscience Research Unit, Department of Psychiatry and Behavioral Neuroscience, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL, United States

<sup>b</sup> Hotchkiss Brain Institute and Maxivan Centre for Mental Health Research and Education, University of Calgary, Calgary, AB, Canada

n: 115 (tx ánimo, TP grupo B)  
N: 60 sanos

Psychoneuroendocrinology 92 (2018) 66–71



Acá tenemos también un posible target terapéutico; lo que pasa es que no hay ningún estudio: solo hay un planteamiento teórico en Israel de cannabis medicinal con cannabidiol para el trastorno de la personalidad límite, con esta lógica planteada de que algunas personas pueden tener un tono endocannabinoide disminuido y, si se les administra cannabidiol, aumenta el tono y mejora la regulación emocional como un modulador del efecto **(fig. 64)**.

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

*Send Orders for Reprints to reprints@edpscienc.com*

348 *Current Neuropharmacology*, 2015, 14, 346-371

**REVIEW ARTICLE**

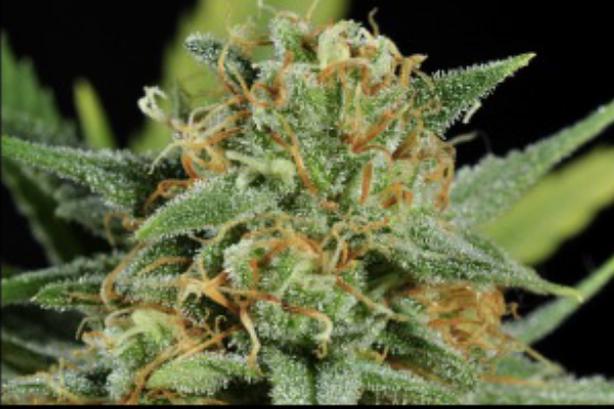
**Targeting the Endocannabinoid System in Borderline Personality Disorder: Corticolimbic and Hypothalamic Perspectives**

Sari G. Ferber<sup>1,2</sup>, Reut Hazani<sup>1,2</sup>, Gal Shoval<sup>3,4,\*</sup> and Aron Weller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychology Department, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel; <sup>2</sup>Gonda Brain Research Center, Bar-Ilan University, Ramat Gan, Israel; <sup>3</sup>Gekko Mental Health Center, Petah Tikva, Israel; <sup>4</sup>Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel



El cannabis medicinal proviene de la flor hembra de la planta de cannabis y, dentro de los tricomas, se encuentran 104 cannabinoides, uno de los cuales es el CBD, que es el más estudiado **(fig. 65)**.




Cannabis contains hundreds of chemical compounds<sup>1</sup>. As well as the archetypal cannabinoids, there are flavonoids, terpenes, fatty acids and more, all with potential medical uses (see page 96).

<sup>1</sup>Δ<sup>9</sup>-THC and Δ<sup>8</sup>-THC are the main psychoactive ingredients. They bind to CB<sub>1</sub> receptors in the human body, particularly in the brain.

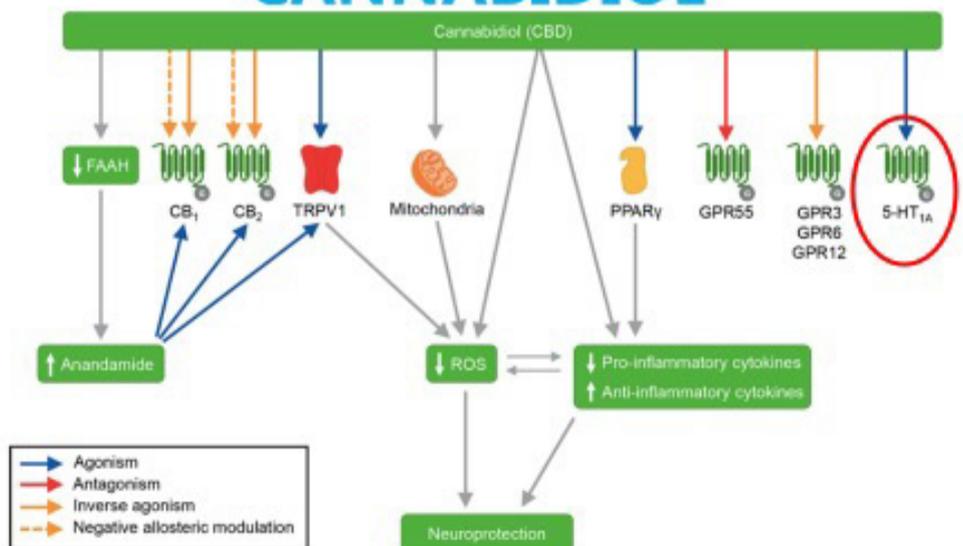
Compound	Count
441 non-cannabinoids	441
104 cannabinoids	104
2 Δ <sup>9</sup> -THC	2
2 Δ <sup>8</sup> -THC	2
2 Cannabinol (CBN)	2
2 Cannabicyanol	2
9 Cannabichromene (CBC)	9
9 Cannabidiol (CBD)	9
10 Cannabigerol (CBG)	10
11 Cannabiflavone (CBF)	11
18 Δ <sup>11</sup> -THC	18
22 Flavonoids	22

Es muy importante tener en cuenta las buenas prácticas en la elaboración porque, por ejemplo, si no se controla la tierra del cultivo de la planta, absorbe metales pesados como plomo, mercurio y cadmio, con el riesgo de presentar intoxicaciones saturninas o la encefalopatía plúmbica. Y un paciente se puede intoxicar con un producto que sea artesanal y no sea elaborado con buenas prácticas. Esto es muy importante, además de los hongos, las bacterias, y de todo lo que puede contaminar los productos que no están regulados (fig. 66).



El mecanismo de acción del cannabidiol es multimodal; es decir que actúa sobre diferentes receptores y produce una disminución en la actividad de la FAAH y un incremento en la anandamida. La AEA se une a receptores CB1 y CB2, aunque también sobre receptores vaniloideos, relacionados con la reducción de radicales libres (de ahí el efecto neuroprotector). También se une a receptores de peroxisomas y al receptor 5-HT1A, muy importante para la psiquiatría debido a que tiene un efecto ansiolítico. Por eso, cuando hablamos de cannabidiol, estamos hablando de una molécula que interactúa con receptores cerebrales que están en zonas elocuentes para la psiquiatría y para la salud mental. Presenta unas propiedades farmacológicas muy particulares (fig. 67).

## EFECTO MULTIMODAL DEL CANNABIDIOL



El THC es agonista del receptor CB1, causa de los efectos psicoticomiméticos e intoxicantes, pero el CBD se une a una parte del receptor que denominamos *modulador alostérico negativo* (es decir que reduce la actividad del receptor). Si esta hipótesis es correcta, podríamos tener a una persona con una psicosis por THC y, en vez de tratarla con antipsicóticos, se podría utilizar CBD porque, en teoría, el CBD desplazaría el THC y sería un mecanismo diferente para tratar la psicosis por THC (fig. 68).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

## MECANISMO DE ACCIÓN

THC is a potent partial agonist of CB1      CBD is a negative allosteric modulator of CB1

Rudd J. CBD vs THC – What are the Main Differences?. Analytical cannabis. 2018

PSYCHOSIS

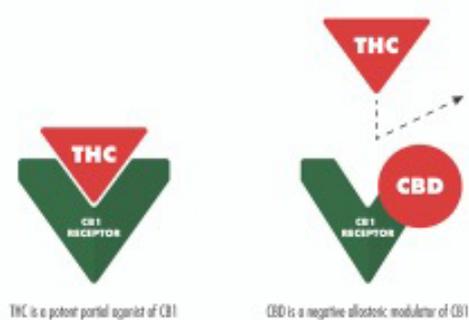
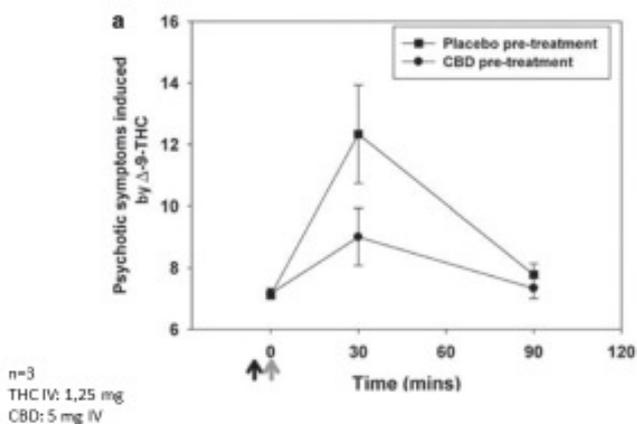
Un estudio publicado en *Neuropsychopharmacology* en 2010 describió los efectos opuestos del delta-9-THC y del CBD. En el estudio se inducía psicosis en una n de 3 a través de infusión de THC endovenoso en los pacientes. Y, luego, a unos se les daba placebo y, a otros, CBD. Los que tenían CBD hacían menos psicosis que el grupo placebo. Es decir que, teóricamente, se podría tratar con CBD a los pacientes que tienen psicosis por THC (fig. 69).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE: ¿CUÁL ES SU ROL EN NEUROPSIQUIATRÍA?

### Opposite Effects of $\Delta$ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol on Human Brain Function and Psychopathology

Sagnik Bhattacharyya<sup>1</sup>, Paul D Harrison<sup>1</sup>, Paolo Fiaschi-Poll<sup>1,2</sup>, Rosie Martin-Sonza<sup>1,2</sup>, Stefan Borgwardt<sup>1,3</sup>, Toby Wilson-Browne<sup>1</sup>, Chiara Nicotri<sup>2</sup>, Colin M O'Carroll<sup>1</sup>, Marc Seal<sup>1</sup>, Paul Allen<sup>1</sup>, Mitul A Mehta<sup>2</sup>, James M Sousa<sup>1</sup>, Nigel Tunstall<sup>2</sup>, Vincent Giampetro<sup>1,2</sup>, Shiv Kapur<sup>1,2</sup>, Robb M Murray<sup>2</sup>, Antonio W Zuardi<sup>1,2,4</sup>, José A Crippa<sup>1,2,5</sup>, Zerrin Atakan<sup>1</sup> and Paul K McGuire<sup>1</sup>

**Neuropsychopharmacology**  
An International Journal of Brain, Behavior, and Cognition



Con relación a la farmacocinética, el tiempo máximo de absorción del CBD es de 2-4 horas a diferencia de las benzodiacepinas, que es más rápido. Además, presenta un efecto modulador (no es un efecto ansiolítico como el de una benzodiacepina) y, al seguir a los pacientes, observamos que comienzan a ser más funcionales, tienen menos crisis, acuden más a la universidad o finalizan la tesis. La administración debe ser después de las comidas porque aumenta 5 veces la absorción (**fig. 70**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

## FARMACOCINÉTICA

**A Systematic Review on the Pharmacokinetics of Cannabidiol in Humans**

Sophie A. Millar<sup>1\*</sup>, Nicole L. Stone<sup>1</sup>, Andrew S. Yates<sup>2</sup> and Saoirse E. O'Sullivan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Sciences and Graduate Entry Medicine, School of Medicine, University of Nottingham, Royal Derby Hospital, Derby, United Kingdom; <sup>2</sup>Anello Biosciences, San Diego, CA, United States

frontiers  
in Pharmacology

published: 08 November 2018  
doi: 10.3389/fphar.2018.01365

CANNABIDIOL	
T max:	2-4 horas
Vida ½ dosis única	1-2 h
Vida ½ consumo crónico	2-5 días
Comida (alta en grasa)	Aumenta la C max 5 veces
Excreción:	Heces

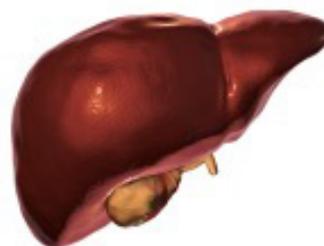
Es muy importante tener en cuenta las interacciones que tiene a través del citocromo P450 como, por ejemplo, la warfarina. Por eso siempre el CBD debe ser prescrito por un médico (**fig.71**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

TABLE 1 - INTERACTIONS WITH MEDICATIONS<sup>46</sup>

WARFARIN <sup>41,42</sup>	Cannabinoids may increase Warfarin anti-coagulant activity. Monitor INR closely and decrease the warfarin dose accordingly.
CYCLOSPORIN <sup>43</sup>	CBD may increase cyclosporine plasma levels. Monitor plasma drug levels closely and decrease/readjust the dose accordingly.
TACROLIMUS <sup>43</sup>	CBD may increase tacrolimus plasma levels. Monitor plasma drug levels closely and decrease/readjust the dose accordingly.
CLOBAZAM <sup>44</sup>	CBD may increase the plasma concentration of active metabolites. Serum drug levels, liver function and side effects should be monitored and Clobazam doses should be decreased as CBD doses are increased.
VALPROATE <sup>45,46,44</sup>	CBD may increase hepatic enzymes levels. Close monitoring of AST/ALT is advised. Caution should be exercised with patients taking drugs known to be substrates for CYP450 enzymes: amitriptyline, fentanyl and derivatives.
STIRIPENTOL <sup>45</sup>	Plasma level of the antiepileptic drug might increase. Monitor for cannabinoid side effects and decrease the dose accordingly.
KETOCONAZOLE <sup>44</sup>	Increases CBD and THC plasma levels. Monitor for cannabinoid side effects and decrease the dose accordingly.
RIFAMPIN <sup>44</sup>	Decreases plasma CBD and THC levels. Higher doses of cannabinoids might be needed for symptom control.
CLOZAPINE, DULOXETINE WITH SMOOKED CANNABIS <sup>41,48</sup>	CYP 1A2 enzyme is induced by the products in the smoke. (similar to the effect of tobacco use). These drugs may decrease plasma levels and higher doses may be needed. Adjust dose of cannabis or drugs accordingly.

Compound	CYP involved	Mechanism
CBD	CYP2C19, CYP3A4	Inhibition



En cuanto a los efectos adversos, hay que tener en cuenta que el 10 % de las personas pueden presentarlo; es decir, el 90% lo tolera muy bien si lo damos a una dosis adecuada (**fig. 72**).

## EFFECTOS ADVERSOS

### CBD

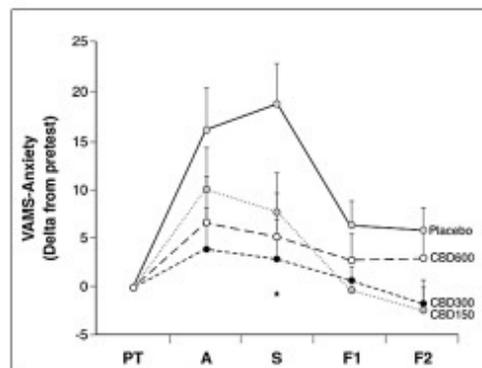
- Fatiga
- Cansancio
- Diarrea
- Boca seca
- Dolor de cabeza



El trastorno de ansiedad social provoca miedo a exponerse en público, con enrojecimiento, sudoración o temblor de voz. En un estudio, se les realizaba inicialmente a sujetos sanos un test simulado, donde debían hablar frente a una cámara y, a su vez, observaban simultáneamente la grabación en un televisor. Midieron tres fases: una fase anticipatoria (cuando le dijeron: “Debe hablar en tres minutos”), una fase S (que es el speaking: el momento en el que habla) y una fase F1 y F2 (que son las fases post speaking). Se administraron tres dosis de cannabidiol: 150 mg/300 mg/600 mg y lo compararon con placebo. La dosis que tuvo un efecto ansiolítico más potente en todas las fases fue de 300 mg de CBD una hora antes de que hablara (**fig. 73**).



Simulated Public Speaking Test



n=57

Variable	Placebo	CBD 150 mg	CBD 300 mg	CBD 600 mg	p-value
Group size (n)	15	15	15	12	
Age	24.6 (4.04)	24.2 (3.08)	24.6 (2.83)	22.6 (3.4)	0.95
BMI	26.4 (2.4)	25.4 (4.6)	26.26 (4.1)	25.3 (3.7)	0.70
Socioeconomic level, median (range)*	2.5 (1.0-4.0)	2.7 (1.0-3.0)	2.8 (1.0-3.0)	2.6 (1.0-3.0)	0.87
Years of education	14.3 (3.1)	15.2 (2.9)	14.8 (3.7)	15.3 (3.8)	0.83

Data presented as mean (standard deviation), unless otherwise specified.  
 BMI = body mass index; CBD = cannabidiol; SD = standard deviation.

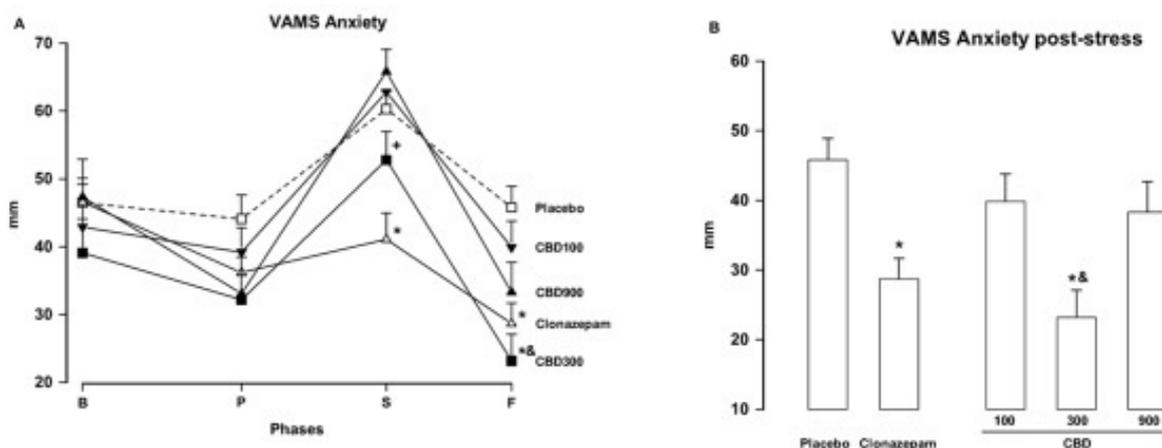
Linhares J. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. Brazilian Journal of Psychiatry. 2019

En la Universidad de San Pablo, se evaluó con un público real y se comparó con una benzodiacepina, el clonazepam (**fig. 74**).



Se administró 1 mg de clonazepam vs. CBD 100 mg/300 mg/600 mg. Se encontró el mismo resultado: con 300 mg CBD, las personas se sentían mucho más tranquilas en la fase anticipatoria, durante y después de esta (**fig. 75**).

## CBD VERSUS CLONAZEPAM



n=60 (5 grupos)  
 Clonazepam: 1mg

Zuardi A. Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. 2017

La ventaja fue que luego se realizó en personas con trastorno de ansiedad social, y encontraron que la sensación de embotamiento mental que tienen las benzodicepinas no lo tiene el CBD. Esto es muy importante porque las personas que consumen CBD para hablar en público lo hacen aparentemente mejor porque no tiene efecto de embotamiento y, por otro lado, tampoco va a generar dependencia. No existe la adicción al CBD (**fig. 76**).

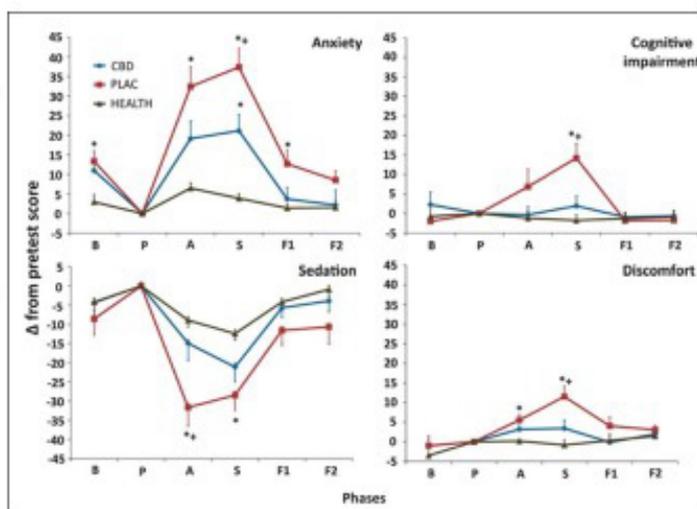
## TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL

### Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients

Melissa M. Bergamaschi<sup>1,2,3</sup>, Regina Helena Costa Queiroz<sup>3,4</sup>, Marcos Hortes Nishida Chagas<sup>1,2</sup>, Danielle Chaves Gomes de Oliveira<sup>1,2</sup>, Bruno Spínola De Martins<sup>1,2</sup>, Flávia Kapczinski<sup>1,2</sup>, João Queiroz<sup>1,2</sup>, Rafael Fossati<sup>1,2</sup>, Naila Schröder<sup>1,2</sup>, Antonio E. Nardi<sup>1,2</sup>, Renée Martin-Santos<sup>2,5,6</sup>, Jaime Eduardo Costillo Hualde<sup>1,2</sup>, Antonio Waldo Zuardi<sup>1,2</sup> and José Alexandre S. Crippa<sup>1,2</sup>

Neuropsychopharmacology (2011) 36, 1219–1226

n=24, FS  
Dosis: 600 mg CBD



Hay otro estudio que realizó lo mismo que en Brasil, pero en Japón, donde se evaluó en un grupo de adolescentes: 17 con CBD vs. 20 con placebo. Se les administraron 300 mg CBD, y se encontró el mismo efecto que el del estudio anterior: hubo una reducción muy significativa para las personas que tienen ansiedad social. Personalmente, lo he utilizado en algunos casos y funciona muchas veces como coadyuvante, no siempre en primera línea ni como monoterapia (**fig. 77**).

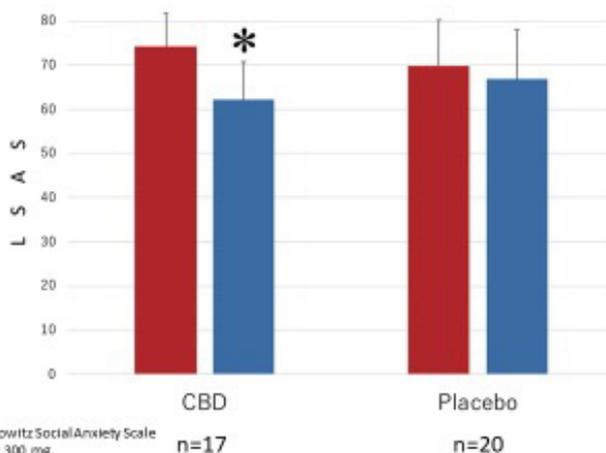
### Anxiolytic Effects of Repeated Cannabidiol Treatment in Teenagers With Social Anxiety Disorders

Nobuo Matsuda\*

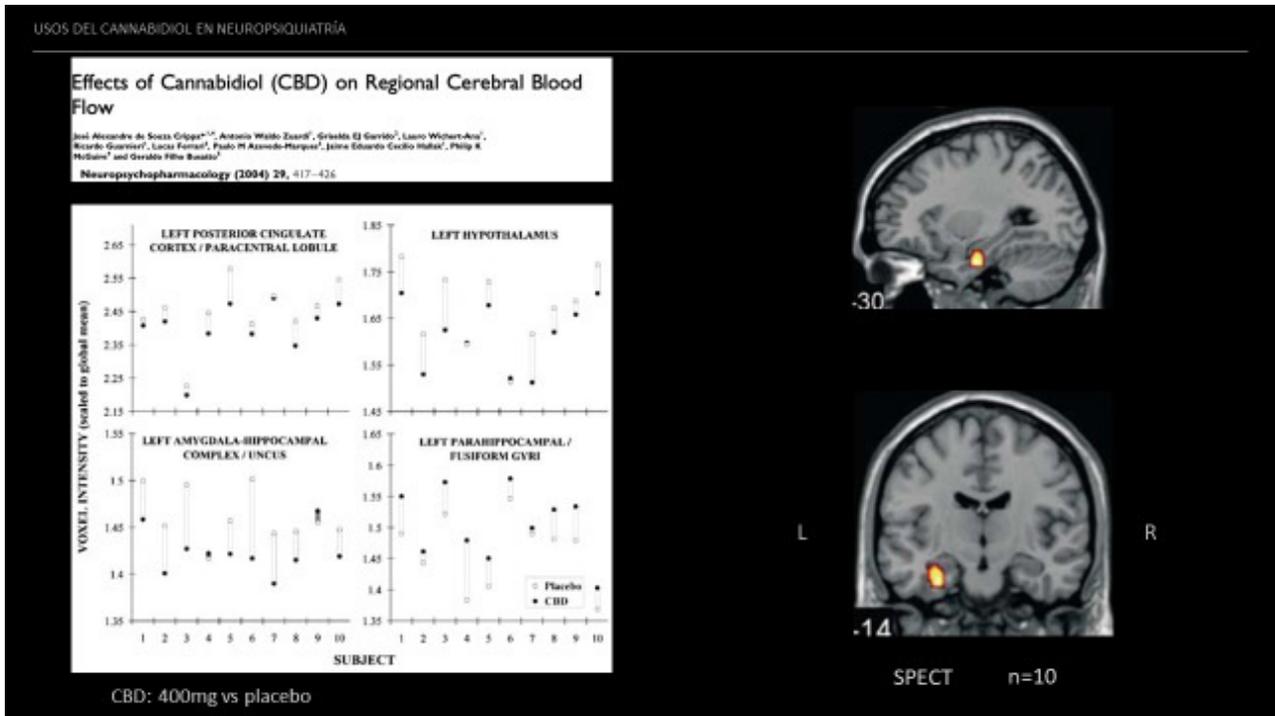
frontiers  
in Psychology

Private Research Institute, Kyoto University, Hojoms, Japan

published: 08 November 2016



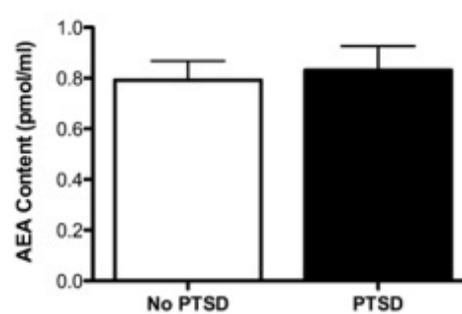
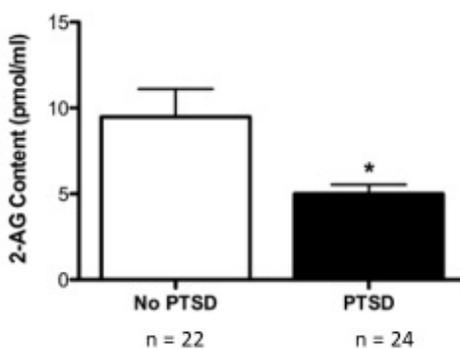
El CBD disminuye el flujo sanguíneo a la amígdala cerebral; es un efecto real. Y recordemos que, desde la semana 16 del feto, tenemos receptores cannabinoides en la amígdala cerebral (**fig. 78**).



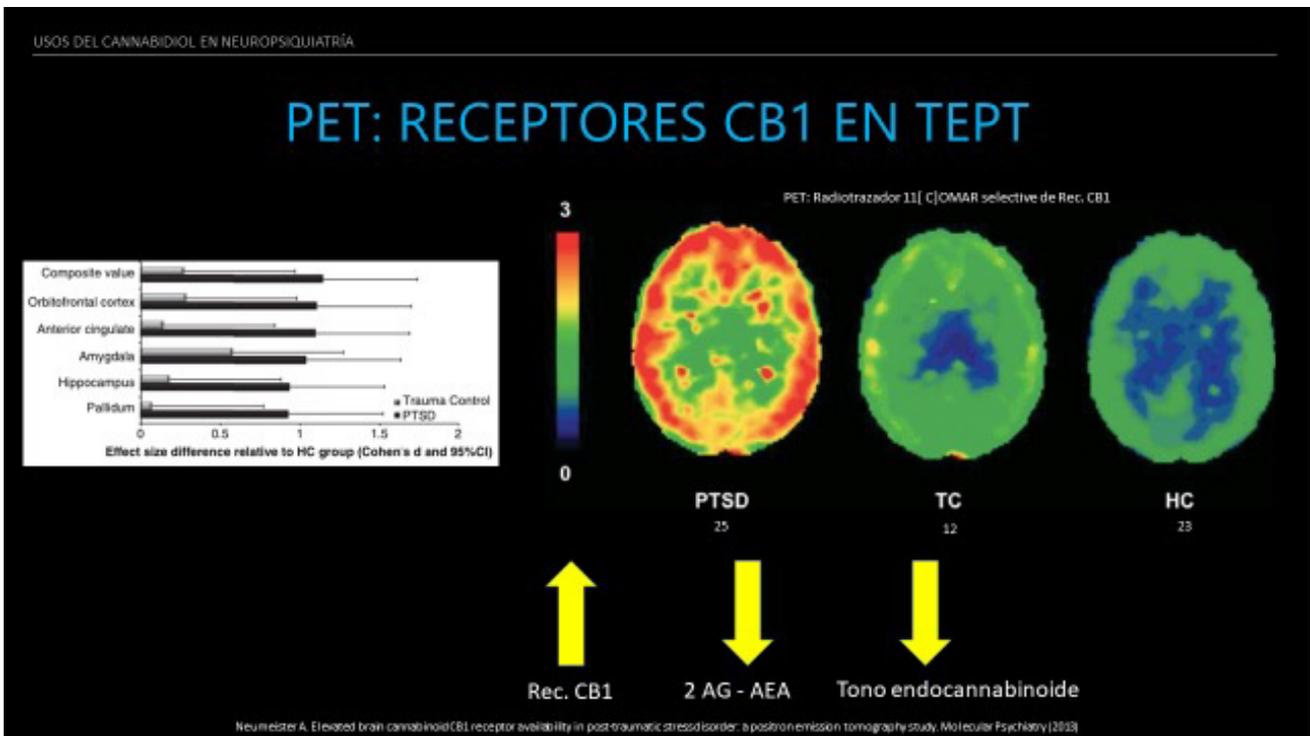
En un estudio se reunió a personas que presentaban estrés postraumático posterior al atentado de las Torres Gemelas en Nueva York. Se les realizó un dosaje de endocannabinoides: 2-AG y AEA. Se encontró en esta población, comparando con la población que no tenía estrés postraumático, que presentaban niveles muy bajos de 2-AG. Es decir, tenían el tono endocannabinoide disminuido. Los veteranos de guerra de Vietnam fuman mucha marihuana; de hecho, en Estados Unidos, la ley los favorece y les aprueba el consumo. Se les hicieron encuestas a los veteranos y refieren menos pesadillas, menos síntomas de reexperimentación e intrusiones, lo que da a pensar si el tono endocannabinoide disminuyó por la experiencia traumática (**fig. 79**).

### Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the world trade center attacks

*Psychoneuroendocrinology* (2003) 28, 1952–1961  
 Matthew N. Hill<sup>a,b,1,\*</sup>, Linda M. Bierer<sup>c,1</sup>, Iouri Makotkine<sup>c</sup>



En otro estudio, se evaluó, a través de un PET cerebral, a sujetos con estrés post-traumático y se los comparó con sujetos sanos. Se encontró que esas personas tenían hiperexpresión de receptores CB1 en el cerebro; esto demuestra que los niveles de endocannabinoides circulantes estaban bajos, que no había ligado (**fig. 80**).



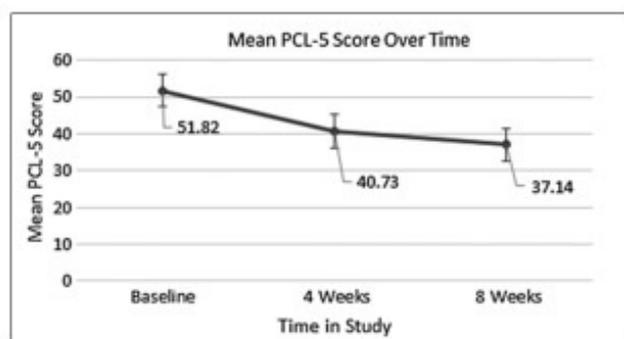
En un estudio publicado en el 2019, se evaluaron 6 pacientes con estrés postraumático, a los que se les administraron 50 mg de CBD como coadyuvante y se les aplicó la escala PSL, un check list. Lo siguieron a 4 y 8 semanas, y encontraron que, junto con los medicamentos de base, los pacientes comenzaron a mejorar con relación a reexperimentación, intrusiones e hiperalertamiento. Un hallazgo muy importante fue la reducción de las pesadillas. El cannabis medicinal está ayudando a reducir la frecuencia de las pesadillas en la gente, tanto el THC en dosis bajas como el CBD en este caso a dosis de 50 mg. Se observan diferencias en la dosis de CBD según la patología (**fig.81**).

## CANNABIDIOL PARA TEPT

### Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series

Lucas Elms, BS,<sup>1</sup> Scott Shannon, MD, FAACAP,<sup>2</sup> Shannon Hughes, PhD,<sup>3</sup>

THE JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE  
Volume 25, Number 4, 2019, pp. 392-397  
Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/acm.2018.0437



CBD: 50 mg/día.

COADYUVANTE.

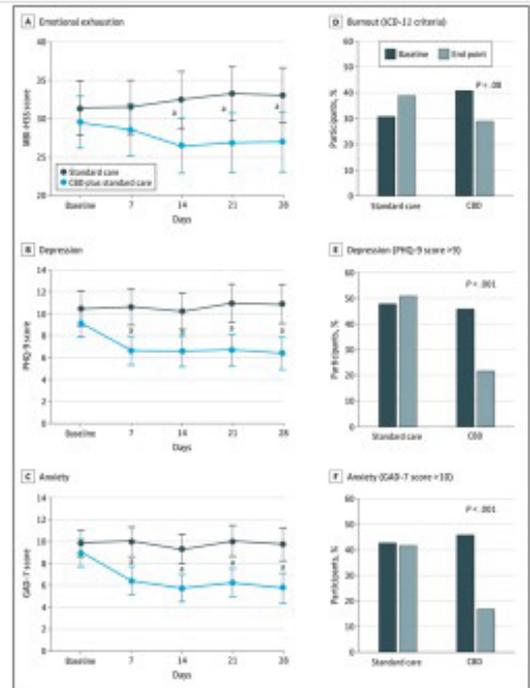
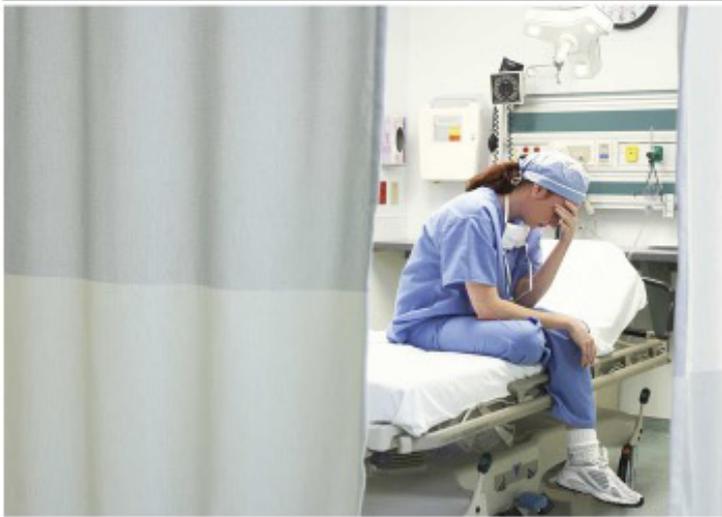
**REDUCCIÓN IMPORTANTE DE LAS PESADILLAS.**

En un estudio aleatorizado de Brasil publicado en JAMA, se evaluó a médicos y enfermeros que estaban con síndrome de fatiga, con burnout laboral, en contexto de la pandemia por COVID-19. A un grupo le indicaron ejercicio, meditación y apoyo psicológico (standard care) y, al otro grupo, además de los cuidados básicos, se les dieron 300 mg de CBD distribuido en dos tomas. Encontraron que el grupo que recibía CBD comenzó a bajar su tasa de ansiedad y mejoró la calidad de vida, con un efecto clínicamente significativo. No sabemos si podemos utilizarlo en casos de burnout, pero este estudio muestra que, en esta población (que fueron 120 personas), sí se logró **(fig. 82)**.

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

Original Investigation | Psychiatry  
**Efficacy and Safety of Cannabidiol Plus Standard Care Alone for the Treatment of Emotional Exhaustion and Burnout Among Frontline Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic**  
 A Randomized Clinical Trial

JAMA Network | Open.



El CBD no es un gran hipnótico, sino que ayuda al insomnio. En un estudio publicado en 2019, se utilizaron 75 mg de CBD para el insomnio asociado a ansiedad. El CBD tiene un efecto ansiolítico, y muchas personas no duermen por la ansiedad, así que, en estos casos, sí les reduce el insomnio. El autor midió esto con dos escalas importantes: Hamilton y Pittsburg. Se observó mejoría en el sueño, pero relacionado con la reducción de la ansiedad. En cambio, en el insomnio primario (trastorno raro), es muy difícil que mejore con tratamiento con CBD **(fig. 83)**.

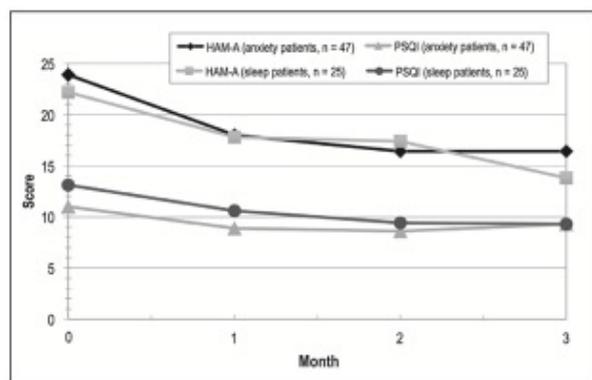
USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

## CBD PARA INSOMNIO ASOCIADO A ANSIEDAD

**Table 1. Descriptive statistics for anxiety and sleep scores among adults using cannabidiol treatment**

Parameter	HAM-A, mean (SD)	PSQI, mean (SD)
<b>Anxiety (n = 47)</b>		
Baseline	23.87 (9.87)	10.98 (3.43)
1-month follow-up	18.02 (7.56)	8.88 (3.68)
2-month follow-up	16.35 (8.80)	8.59 (2.91)
3-month follow-up	16.36 (9.80)	9.25 (2.46)
<b>Sleep disorder (n = 25)</b>		
Baseline	22.18 (7.55)	13.08 (3.03)
1-month follow-up	17.82 (9.72)	10.64 (3.89)
2-month follow-up	17.36 (10.91)	9.39 (3.81)
3-month follow-up	13.78 (7.86)	9.33 (4.63)

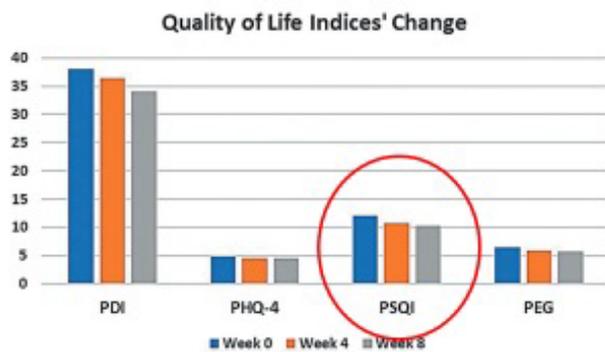
HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale; PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index; SD = standard deviation.



CBD: 75 mg/día

En otro estudio se evaluó el insomnio asociado a dolor, ya que las personas que tienen dolor tienen depresión, ansiedad e insomnio. Se administraron 60 mg de CBD y se midió con la escala de Pittsburg, que es la escala del sueño. Las personas no solo tuvieron una disminución del dolor, sino que comenzaron a dormir mejor, con una respuesta estadísticamente significativa (**fig. 84**).

## CBD PARA INSOMNIO ASOCIADO A DOLOR



**Table 1.** Quality of life indices' change over the study duration.

Index/Scale	Baseline	Week 4	Week 8	P Value
PDI	38.02 ± 15.2	36.4 ± 12.4	34.1 ± 12.4	0.09
PHQ-4	4.8 ± 3.6	4.5 ± 3.1	4.5 ± 3.4	0.7
PSQI	12.09 ± 4.1	10.7 ± 3.9	10.3 ± 4.3	0.03*
PEG	6.5 ± 1.9	5.9 ± 1.9	5.7 ± 2	0.006*

**PDI:** Pain disability index, **PHQ-4:** The 4-item patient health questionnaire, **PSQI:** Pittsburgh Sleep Quality Index, **PEG:** Pain Intensity and Interference.

n = 131  
CBD: 60 mg/día

Capano A. Evaluation of the effects of CBD hemp extract on opioid use and quality of life indicators in chronic pain patients: a prospective cohort study. POSTGRADUATE MEDICINE. 2020.

Hay un metaanálisis que se publicó en 2020 y que favorece el uso de cannabinoides para el insomnio (**fig. 85**).

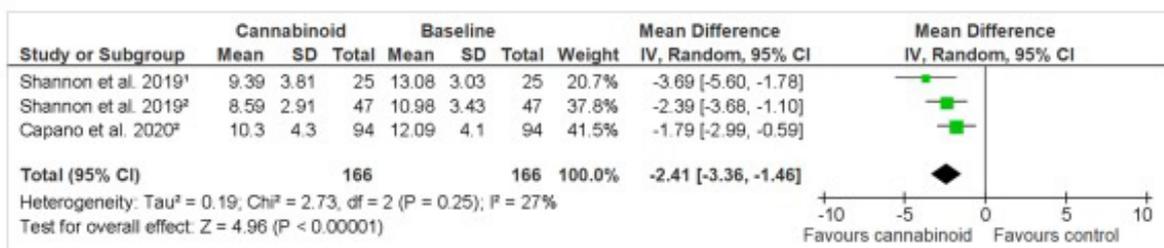
CNS Drugs  
<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00773-x>

SYSTEMATIC REVIEW

**Cannabinoids in the Treatment of Insomnia Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis**

Chiranth Bhagavan<sup>1,2</sup> · Stacey Kung<sup>3</sup> · Marjan Doppen<sup>3</sup> · Mary John<sup>3</sup> · Iva Vakalalabure<sup>3,4</sup> · Karen Oldfield<sup>3,4</sup> · Irene Braithwaite<sup>3</sup> · Giles Newton-Howes<sup>3</sup>

Accepted: 1 November 2020



En relación con el uso de cannabinoides para el trastorno por consumo de sustancias, hay un estudio publicado en 2020 que resume los hallazgos en ratones, porque hay mucha investigación preclínica, pero también resume los estudios realizados en humanos (**fig. 86**).

### The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder

Yann Chhye<sup>1\*</sup>, Erynn Christensen<sup>1</sup>, Nadia Solowij<sup>2,3</sup> and Murat Yücel<sup>1</sup>

February 2019

frontiers in Psychiatry

Study	Sample	Substance	Treatment	Outcome	Effect
<b>WITHDRAWAL</b>					
Crippa et al. (136)	Human: case study	Cannabis	CBD (600 mg)	MWC	↓
Alsop et al. (133)	Humans	Cannabis	THC:CBD (27:25 mg/mg) + psychosocial intervention	CWS	↓
Trigo et al. (123)	Human	Cannabis	THC:CBD (27:25 mg/mg) as needed + MET and CBT	MWC	-
Hindocha et al. (126)	Humans	Nicotine	CBD (600 mg)	MPSS	-
de Carvalho and Takahashi (71)	Rats	Morphine	CBD (10 mg/kg)	CPP following naloxone-precipitated withdrawal	↓
Hine et al. (138)	Rats	Morphine	CBD (10 mg/kg)	Abstinence symptoms	-
Bhargava (137)	Mice	Morphine	THC:CBD (2:10 mg/kg)	Abstinence symptoms	↓
			CBD (5 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	↓
			CBD (10 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	↓
Ghesher and Jackson (139)	Rats	Morphine	CBD (20 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	↓
			CBD (5 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	-
			CBD (20 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	-
			CBD (80 mg/kg)	Naloxone-precipitated withdrawal	-



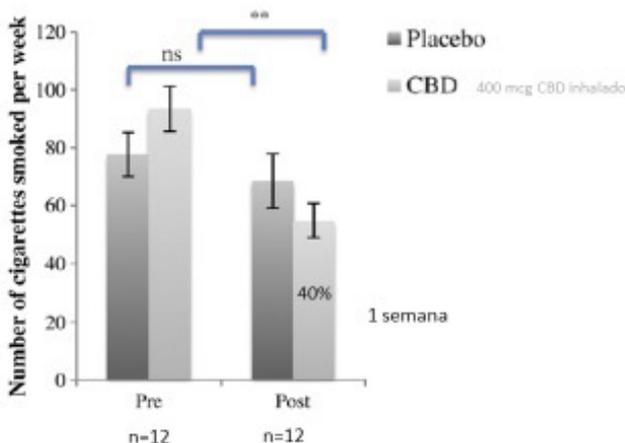
Uno de los estudios realizados en humanos es sobre el uso de cannabidiol en personas con adicción a la nicotina. En este caso, eran personas que fumaban aproximadamente 100 cigarrillos por semana y se compararon 12 sujetos que recibieron CBD inhalado vs. 12 sujetos que recibieron placebo. Se observó una reducción del 40% la primera semana del consumo de cigarrillos, probablemente por el efecto ansiolítico. Pero también vimos que, en el núcleo accumbens, hay receptores de cannabinoides desde la semana 16 del feto. Entonces, también hay una neurobiología básica (**fig.87**).

### Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings

Celia J.A. Morgan<sup>\*</sup>, Ravi K. Das, Alyssa Joye, H. Valerie Curran, Sunjeev K. Kamboj

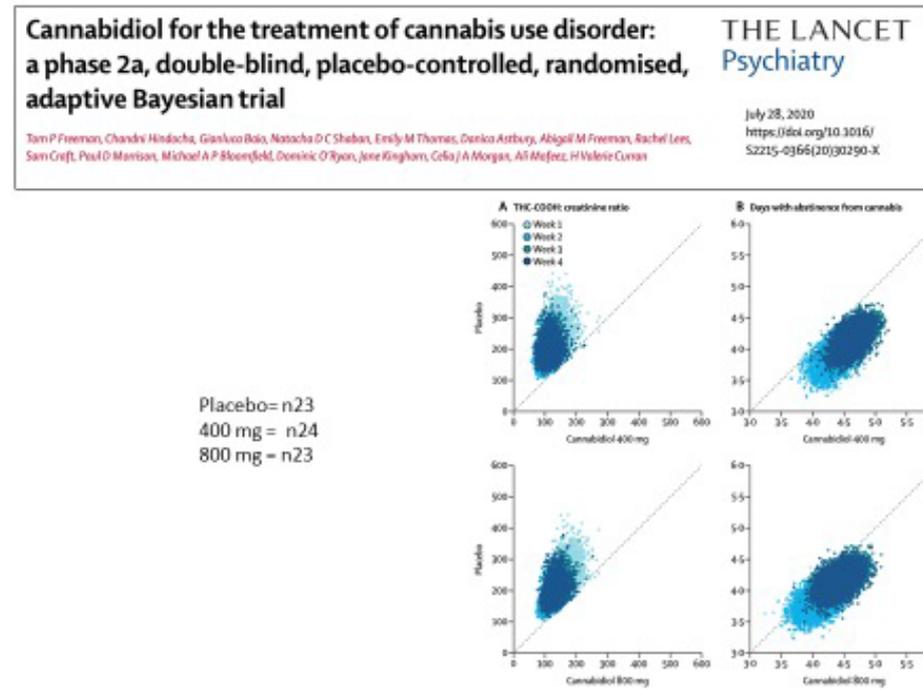
Clinical Psychopharmacology Unit, University College London, London, UK

Addictive Behaviors 38 (2013) 2433–2436



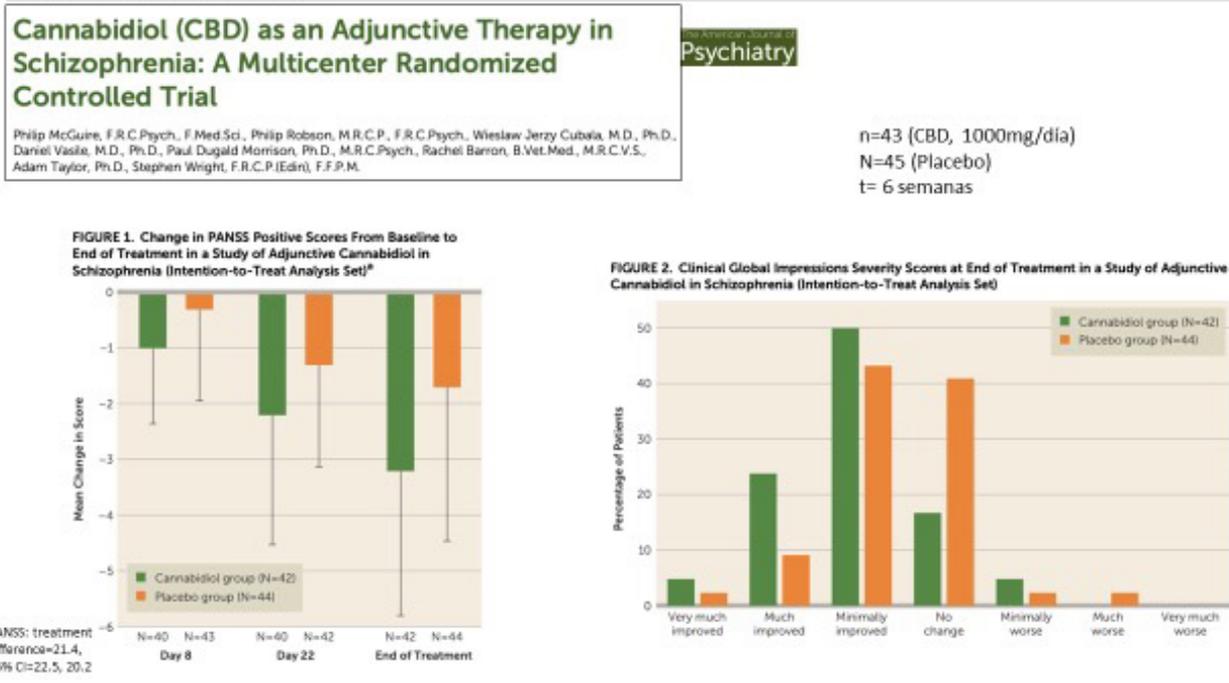
Probablemente, el estudio con mayores resonancia y evidencia publicado en Lancet Psychiatry es un estudio doble ciego, controlado, aleatorizado. Se realizó con personas que tenían trastorno por consumo de cannabis (es decir que abusaban y dependían del THC) y se les suministraron 400 mg y 800 mg de CBD y compararon con placebo, siguiéndolos en un determinado tiempo. Encontraron que las personas que recibieron CBD estuvieron mayor número de días sin consumir la sustancia, hecho confirmado con el dosaje en orina. Es por eso que tendría sentido darlo. Lo mismo se vio en otro estudio de heroína (**fig. 88**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA



El Dr. Philip McGuire, en los Estados Unidos, realizó un estudio en epilepsia refractaria, donde a 42 pacientes se les dieron 1000 mg CBD vs. 45 pacientes placebo, casi a una dosis de epilepsia donde, por supuesto, hay que realizar seguimiento hepático. El autor encontró que el CBD administrado como coadyuvante (*American Journal of Psychiatry*) presentaba una reducción significativa de los síntomas positivos y negativos (**fig. 89**).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA



Otro estudio comparó, en 19 sujetos, 800 mg de amisulpride, un antipsicótico con 800 mg de CBD en 20 pacientes con esquizofrenia, y aplicó la evaluación de síntomas positivos y negativos (PANSS), y observó que, en un mes, el CBD se comportó como un antipsicótico en esta población. Lo más interesante es que no solo hubo una reducción de síntomas positivos, sino que también actuó sobre los síntomas negativos con una diferencia estadísticamente significativa. Es interesante que, comparado con el antipsicótico, el CBD no tuvo aumento de peso, no tuvo efectos antipiramidales (o sea, no hubo rigidez, temblor y parkinsonismo, y no hubo incremento de la prolactina) (figs. 90 y 91).

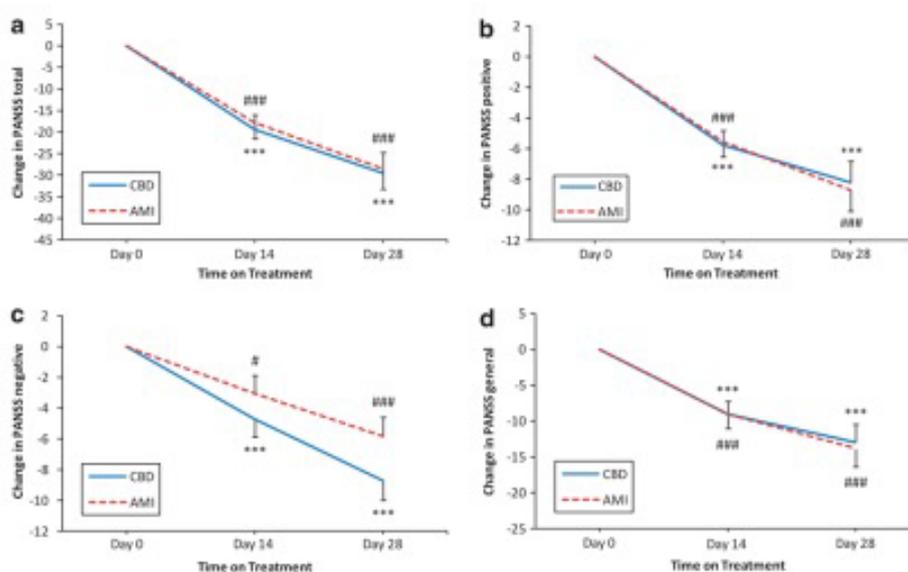
USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

**Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia** (2012)

FM Lewke<sup>1,2</sup>, D Ploneti<sup>3,4</sup>, F Pahlisch<sup>1,2</sup>, D Muhl<sup>1,2</sup>, CW Gerth<sup>2</sup>, C Hoyer<sup>1,2</sup>, J Klosterkötter<sup>2</sup>, M Helmrich<sup>5</sup> and D Koethe<sup>1,2</sup>

Translational Psychiatry

Amisulpride: 800mg/día (n=19)  
CBD: 800 mg/día (n=20)

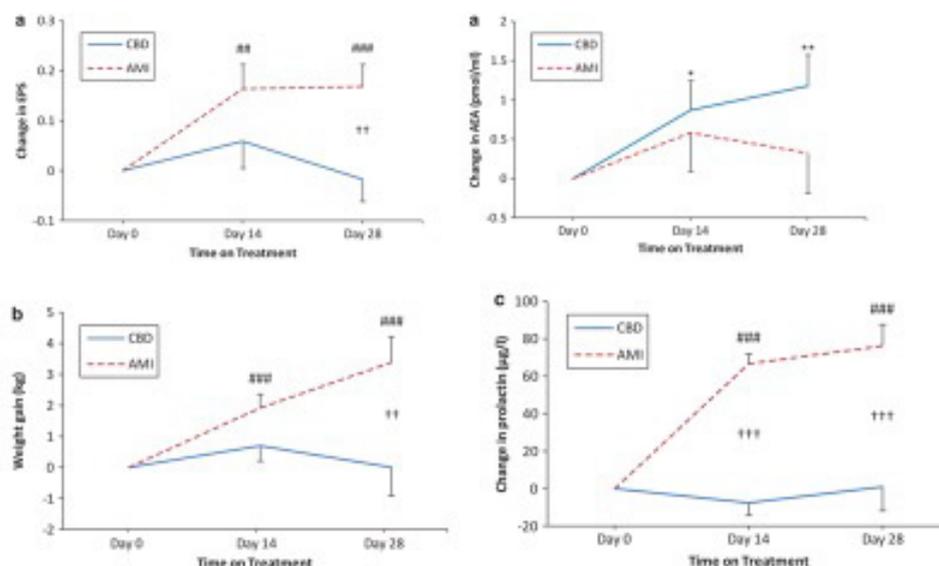


USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA

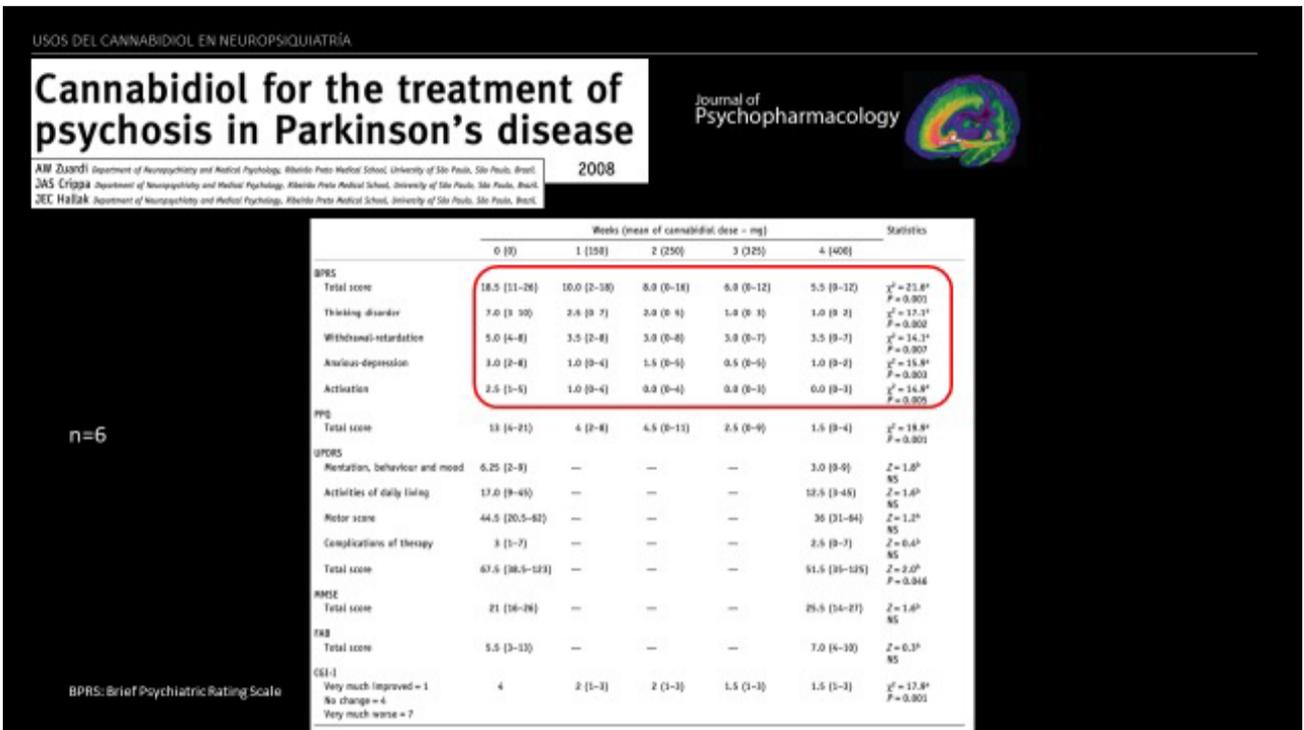
**Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia** (2012)

FM Lewke<sup>1,2</sup>, D Ploneti<sup>3,4</sup>, F Pahlisch<sup>1,2</sup>, D Muhl<sup>1,2</sup>, CW Gerth<sup>2</sup>, C Hoyer<sup>1,2</sup>, J Klosterkötter<sup>2</sup>, M Helmrich<sup>5</sup> and D Koethe<sup>1,2</sup>

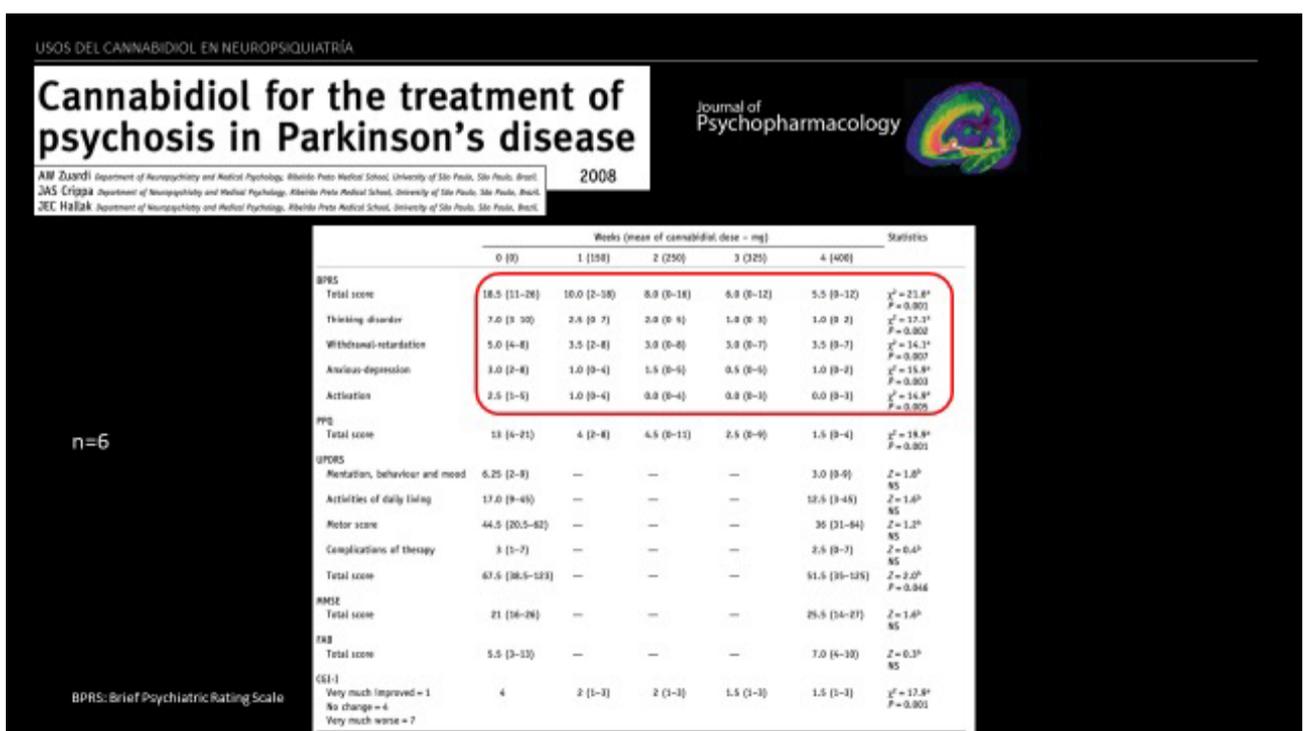
Translational Psychiatry



En la psicosis de la enfermedad de Parkinson, los tratamientos con antipsicóticos, si bien mejoran la psicosis, empeoran lo motor. En un grupo con una n pequeña de 6 (donde se evaluó el uso de cannabidiol para la psicosis en la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Oteló, los celos patológicos), se obtuvieron buenos resultados, con una escala denominada *BPRS*. Se observó que los ayuda a bajar la ansiedad en Parkinson y los ha ayudado a dormir mejor. Se utiliza como antipsicótico parcial con el que se bajan un poco los delirios, con la particularidad de que no empeora lo motor (**fig. 92**).



En cuanto a los trastornos neurocognoscitivos y los síntomas comportamentales como los problemas de memoria, la agresividad, la impulsividad y la desinhibición, un grupo en Estados Unidos tomó una serie de casos en personas con demencia frontotemporal que tienen hiperfagia, desinhibición y conductas agresivas. A un grupo le dieron CBD y, a otro grupo, CBD con THC. En el caso de los pacientes con demencia que ya han agotado todas las opciones y siguen excitados, agresivos, ansiosos, les propongo que prueben cómo les resulta el cannabidiol porque, además del efecto neuroprotector que en algo los debe ayudar, tienen un efecto ansiolítico que los ayuda (**fig.93**).

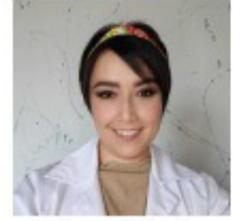


Por último, les presento brevemente el estudio que publicamos el año pasado en la Journal of Cannabis Research, donde realizamos una encuesta a 150 psiquiatras colombianos alrededor de todo el territorio nacional para medir las creencias, conocimiento y actitudes respecto del cannabis medicinal, y creo que es, básicamente, lo que se observa en los psiquiatras a nivel global (fig. 94).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA



Sabina Ocampo  
Psiquiatra de enlace



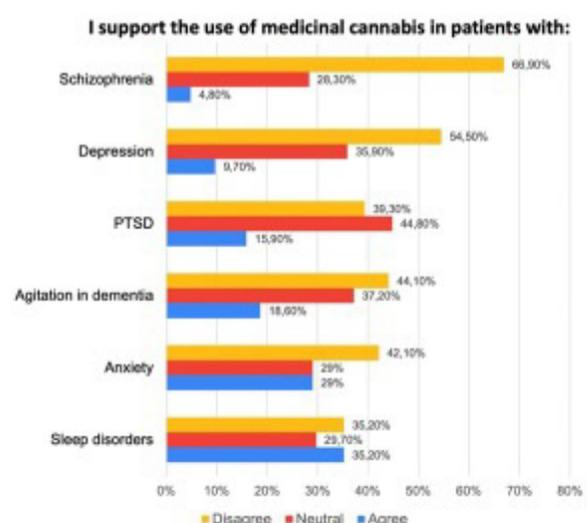
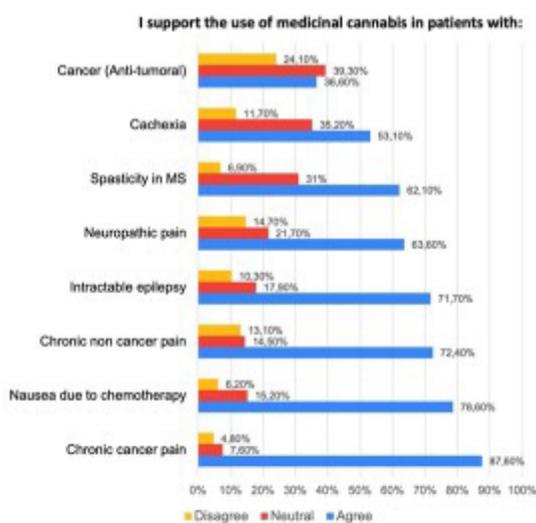
Xiomara García  
Neuróloga - Epidemióloga



Juan Manuel Orjuela  
Neuropsiquiatra

Para el uso de cannabis medicinal en dolor crónico, el 87% de los psiquiatras estaban de acuerdo en utilizarlo. También se encontraban de acuerdo en el uso en epilepsia, caquexia, dolor neuropático, espasticidad en esclerosis múltiple y cáncer. Sin embargo, al consultarlos por el uso de cannabis medicinal en patologías relacionadas con la salud mental, la respuesta fue negativa, como en esquizofrenia, debido a que se relacionan el cannabis y el THC con la aparición de psicosis, la depresión. Aunque nunca se les daría CBD a estos pacientes con riesgo de suicidio, sí tal vez se les daría a aquellos que, además, presenten ansiedad. Tampoco la mayoría lo utilizaría en estrés postraumático, agitación en demencia, ansiedad y trastornos del sueño. Esto es una idea generalizada en la psiquiatría, donde no quieren utilizar cannabis medicinal en la salud mental. Habrá que ver si esto es por desconocimiento, por no haber sido educados en el sistema endocannabinoide, por desconocer la diferencia entre CBD y THC, o por prejuicio. Será por muchas razones (fig. 95).

USOS DEL CANNABIDIOL EN NEUROPSIQUIATRÍA



La indicación de cannabis medicinal debe ser realizada por un médico para que evalúe las interacciones, los medicamentos y si el diagnóstico tiene indicación o no. Debe estar aprobado el producto por la FDA o por la ANMAT. Esto es medicina integrativa, no alternativa; es decir que no se quitan de inicio los medicamentos que estaba tomando el paciente. Se administra sublingual, o a veces puede ser vía oral, sobre todo en niños. Siempre se hace un escalonamiento progresivo porque cada uno tiene un tono endocannabinoide diferente. Se utiliza, para determinar la dosis, una tabla de titulación donde, a través de una jeringa de 1 ml, se comienza con 0,1 ml en la noche y, cada tercer día, se va aumentando la dosis. Siempre el producto debe informar los mg por ml **(fig. 96)**.



## TABLA DE TITULACIÓN

DÍAS	MAÑANA	MEDIO DÍA	NOCHE
1-2-3	0	0	0.1 ml
4-5-6	0.1 ml	0	0.1 ml
7-8-9	0.1 ml	0	0.2 ml
10-11-12	0.2 ml	0	0.2 ml
13-14-15	0.3 ml	0	0.3 ml
16-17-18	0.4 ml	0	0.4 ml
19-20-21	0.5 ml	0	0.5 ml
22-23-24	0.6 ml	0	0.6 ml
25-26-27	0.7 ml	0	0.7 ml
28-29-30	0.8 ml	0	0.8 ml

Para concluir, la ciencia del cannabis medicinal está en pañales. Los receptores de cannabinoides se descubrieron en los años noventa, por lo que no se puede pretender una megaevidencia. Pero sí hay una línea que se está investigando, a la que se le está dando un enfoque riguroso científico. Un prescriptor de cannabis medicinal debe tener la evidencia, indicar productos de calidad y debe tener casuística.



CONGRESO

**ARGO 2022**

MAR DEL PLATA

---

SIMPOSIO **ELEA**

---

Laboratorio Elea Phoenix S.A.  
Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 - B1613AUE  
Los Polvorines, Buenos Aires, Argentina.  
Teléfono: (+54 11) 4489-8300.

**elea.com**

**Elea**  
*Adelante con tu vida*