

Cannabis de grado médico para el tratamiento de la dependencia a Δ -9-Tetrahidrocannabinol

Cannabidiol pharmacotherapy for delta-9-tetrahydrocannabinol dependence

Federico Pavlovsky¹, Rafael Groisman², Ana Karina Hurtado³, Luciana García⁴

Resumen

Las adicciones son uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial. Dentro de estos trastornos, el cannabis es una de las sustancias psicoactivas que provoca mayor morbimortalidad a nivel mundial. La efectividad documentada de los tratamientos para los trastornos por uso de cannabis no es satisfactoria. Esta revisión tiene por objetivo explorar las evidencias sobre la implementación de tratamientos con cannabinoides para el abordaje de estos trastornos. La bibliografía actual cuenta con muchos ensayos sobre el uso de neuropsicofármacos en los trastornos por uso de cannabis con limitada evidencia a favor; mientras que un número más reducido de ensayos en modelos animales y en pacientes sobre el uso de cannabinoides, en especial Cannabidiol y Tetrahidrocannabinol para tratar dicha dependencia muestran evidencias de reducción en días de consumo, síntomas de abstinencia y craving. Se encuentran en desarrollo nuevos ensayos clínicos, estos son una necesidad imperiosa para proveer mayor número de pacientes y con períodos de tratamiento más prolongados y así poder explorar más a fondo su posible indicación en un futuro cercano.

Palabras clave: Adicción - Cannabis - Terapias de reemplazo - Cannabinoides - Ensayos clínicos - CBD - THC.

Abstract

Addictions are one of the most important health problems worldwide. Within these disorders, cannabis is one of the psychoactive substances with more burden of morbidity and mortality worldwide. The actual knowledge about the effectiveness of treatments for cannabis use disorders is unsatisfactory. This review aims to explore the evidence on cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder. There are several clinical pharmacotherapy trials researching cannabis use disorders with limited evidence. A smaller number of trials in animal models and humans on the use of cannabinoids, especially Cannabidiol and Tetrahydrocannabinol to treat cannabis dependence show evidence of reduction in days of use, withdrawal symptoms and craving. New trials are under development, and there is an urgent need for trials with larger numbers of patients and longer treatment periods to support possible indications in the near future.

Keywords: Addiction - Cannabis - Replacement therapy - Cannabinoid - Clinical trials - CBD - THC.

RECIBIDO 1/6/22 - ACEPTADO 22/7/22

1. Médico Psiquiatra y Legista, Magíster en Prevención y Tratamiento de conductas adictivas. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

2. Médico Psiquiatra, Médico Legista, Magíster en Psiconeurofarmacología. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

3. Médica Psiquiatra, Magíster en Neuropsicofarmacología. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

4. Doctora en Medicina. Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autor de referencia:

Federico Pavlovsky

fpavlovsky@gmail.com

Lugar de realización del trabajo: Dispositivo Pavlovsky, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

Los Trastornos por Uso de Sustancias (TUS) son condiciones clínicas crónicas definidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) (Asociación Americana de Psiquiatría [APA], 2014) y la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2018). Los TUS son uno de los problemas de salud más importantes a nivel mundial con más de 30 millones de personas afectadas y en franco aumento. Se estima que 11,8 millones de muertes a nivel global están directa o indirectamente vinculadas al consumo de diversas sustancias (Navarrete et al., 2021).

Dentro de los TUS, el cannabis es una de las sustancias psicoactivas más frecuentemente consumidas a nivel mundial. El uso diario de cannabis con alto porcentaje de Tetrahidrocannabinol (THC) se asocia a mayor riesgo de aparición de dificultades neurocognitivas, déficit en el crecimiento sociolaboral y desarrollo de dependencia. La efectividad documentada de los tratamientos para los trastornos por uso de cannabis (CUD, por su sigla en inglés) no es satisfactoria. Del mismo modo, no existe un planteo farmacológico con evidencia para lidiar con la dependencia (Mars-hall et al., 2014; Nielsen et al., 2019).

El presente trabajo tiene por objetivo explorar la implementación de tratamientos con cannabinoides para el abordaje de los TUS, y en especial, de los CUD y de la dependencia a THC. Luego de una breve referencia a aspectos epidemiológicos y neurobiológicos del abuso y dependencia a cannabis, se presenta bibliografía actual sobre el uso de cannabinoides, en especial cannabidiol (CBD), y THC, para tratar dicha dependencia y una discusión sobre su posible indicación en un futuro cercano.

Aspectos epidemiológicos del abuso y dependencia a cannabis

Se estima que 200 millones de personas utilizan cannabis, de las cuales un 10% desarrollan CUD que se asocia clínicamente con problemas médicos psiquiátricos y cognitivos (Zehra et al., 2018). En efecto, CUD representa alrededor de la mitad de las consultas de primera vez para tratamiento de TUS (United Nations Office on Drugs and Crime [UNODC], 2017).

Actualmente existe un aumento de la prevalencia del uso de cannabis a nivel mundial, así como una disminución de la percepción de riesgo asociado a la misma (Degenharlt et al., 2016; Tapia & Khenti, 2019; Rodríguez & Khenti, 2019). Hay una alta prevalencia de uso en América del Norte y un aumento gradual

desde 2007 (Trigo et al., 2018). Algo similar ocurre en Latinoamérica. Según el informe del Uso de Drogas en las Américas de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD-OEA), el 21,26% de los escolares han consumido alguna vez (OEA, 2019). Sin embargo, existe una gran variabilidad entre los países y subregiones. Mientras que, en Norteamérica, el porcentaje asciende al 30,5%, en Sudamérica alcanza al 9,9%, el 7% en los últimos 12 meses y el 5% en el último año.

En Argentina, en 2017 el Observatorio Argentino de Drogas OAD realizó un relevamiento utilizando la escala CAST (toma como base los criterios de abuso de sustancias del DSM-IV e indaga sobre hábito de consumo, problemas de memoria al fumar y la contemplación o intento de reducción en el consumo) según el cual 14,5% de los estudiantes con consumo actual de marihuana presentó un consumo de riesgo alto. En este sentido, tan solo el 1,5% de la población total bajo estudio registró un alto riesgo de consumo de marihuana. Por otro lado, al analizar los resultados por sexo, se observa entre los varones mayores porcentajes de consumo riesgoso alto respecto a las mujeres.

La prevalencia del consumo de cannabis tiene implicancias importantes para la salud pública, y su uso se ha asociado con una variedad de problemas de salud en aquellos usuarios que consumen más de dos veces por semana, con la posibilidad de desarrollar dependencia en rangos del 30% (Simpson & Barrington-Trimis, 2021).

El efecto del deterioro cognitivo fue abordado en un estudio llevado a cabo en cerca de 1000 niños nacidos en 1972-1973 en Nueva Zelanda y con seguimiento del 94% de ellos a 45 años, donde los consumidores de cannabis a largo plazo mostraron disminución del coeficiente intelectual desde la infancia hasta la mediana edad, déficits cognitivos y un menor volumen del hipocampo en la mediana edad (no relacionado a otras variables como alcohol o tabaco) (Meier et al., 2022).

El impacto del consumo problemático de cannabis en los individuos y la sociedad es significativo, y la demanda de tratamiento es creciente. Es por esto que varios equipos de investigación se han centrado en desarrollar medicamentos para el tratamiento de la dependencia al cannabis, dado que actualmente no existe una farmacoterapia aprobada para la dependencia de esta sustancia.

Aspectos neurobiológicos del modelo de las adicciones en CUD

De cerca de 30 millones de compuestos químicos, tan solo 100 sustancias psicoactivas tienen potencial de abuso, lo que implica algunas características neuro-

biológicas en común: 1) activar la vía Área tegmental ventral - Núcleo Accumbens (VTA-Nac), 2) aumentar los niveles de dopamina y noradrenalina (DA y NA), 3) activar el sistema de recompensa, 4) inhibir el sistema de recompensa en la abstinencia, 5) producir un condicionamiento espacial, 6) son sustancias que el paciente se auto-administra en forma compulsiva, 7) el uso de estas sustancias psicoactivas, funciona como gatillo para desencadenar la vuelta a un patrón de consumo regular (Gardner, 2014). El cannabis (en particular el THC) cumple con algunas etapas de desarrollo del modelo adictivo planteado por Koob y Volkow: intoxicación aguda, abstinencia-síntomas negativos, anticipación (Koob & Volkow, 2016), y es un proceso crónico en donde las recaídas pueden ocurrir y a menudo están relacionadas con algunas variables típicas (Zehra et al., 2018). Estas variables son: episodios de *craving* inducidos por el contexto, sensibilidad al estrés, niveles altos de ansiedad, y dificultad en el control de los impulsos, entre otras. Es importante señalar que, en términos globales, la tasa de recaída de las adicciones es alta, y se ubica entre el 40 al 75% (Navarrete et al., 2021).

Factores que inciden en el desarrollo de dependencia de cannabis

Los modelos actuales de adicciones comprenden a las mismas como alteraciones en el desarrollo y aprendizaje que involucran ciclos de intoxicación, síntomas de abstinencia, *craving* y recaída, en donde se ponen en juego una serie de funciones neuropsicológicas: saliencia motivacional, procesos de memoria, en las que intervienen áreas estrechamente vinculadas por el Sistema Endocannabinoide (SEC). Las características clave del consumo de drogas al establecerse la dependencia son el consumo compulsivo, la pérdida de control sobre el consumo y los síntomas de abstinencia en la cesación del consumo de drogas. El uso diario de cannabis y los altos porcentajes de THC son factores asociados a un mayor riesgo de dificultades neurocognitivas, y déficit en el desarrollo sociolaboral, interviniendo además en la génesis de la dependencia (Solowij & Battisti, 2008). En los últimos años, ha aumentado el número de ingresos a los sistemas de tratamiento donde el cannabis es la sustancia que motiva la consulta.

Utilización de cannabinoides

Existe un creciente interés en la utilización de la planta de cannabis con un fin terapéutico; de cerca de 500 compuestos, más de 100 son fitocannabinoides, den-

tro de los cuales el Delta 9 THC y el cannabidiol son los más estudiados. Los fitocannabinoides interactúan con el SEC que regula varias funciones en el organismo: neuroplasticidad, inflamación, apetito, aprendizaje y memoria, entre otras (Gardner, 2014).

El concepto de uso medicinal del cannabis se refiere a la finalidad con la que se lo utiliza y no a la calidad del mismo. Sin embargo, este concepto trae aparejado el cumplimiento de estándares de buenas prácticas de cultivo, controles de calidad y normas internacionales de medicamentos herbales para considerarse Cannabis de Grado Médico (CGM) o especialidades medicinales (Bousso & Peyraube, 2015). Los productos artesanales no cumplen con los estándares de calidad, mientras que los aceites de CGM deben tener una cierta cantidad de cannabinoides para ser dosificados como medicamentos.

Otro factor importante son los componentes que contiene la formulación, esto divide en diferentes espectros a las formulaciones y deben ser especificados en miligramos (mg) en las mismas, aunque también pueden verse expresados en porcentajes (%) o en taza THC/CBD (ratio). Existen productos de espectro completo, los cuales contienen pequeñas cantidades de todos los componentes de la planta de cannabis que trabajan junto con las moléculas de CBD potenciando el efecto, sin el riesgo de los efectos psicomiméticos del THC (ej: aceites artesanales). Mientras que los productos de amplio espectro, el producto tiene CBD y menos de 0,3 gramos por 100 ml (0,3% o 0:1) de THC, pero contiene otros componentes de la planta de cannabis (aceite Charlotte's Web®) y CBD aislado, que es la forma más pura de CBD (ej: Epidiolex®).

La industria farmacéutica ha lanzado al mercado internacional formulaciones de cannabinoides que se encuentran aprobadas por las agencias internacionales para diagnósticos específicos como el Epidiolex® (epilepsias de difícil tratamiento de la infancia) o Sativex® (dolor neuropático de esclerosis múltiple). En Argentina con el objetivo de establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados se promulga en 2017 la primera ley de cannabis medicinal (Ley 27.350) (De Vito, 2017). La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT, 2022a) estableció que los pacientes que cumplen con las indicaciones médicas (*ver Tabla 1*) para el uso de la planta de cannabis y sus derivados pueden adquirir bajo receta CGM (CBD aislado) elaborado en el país

Tabla 1. Recomendaciones de cannabis medicinal por la ANMAT

Náuseas, emesis y dolor relacionado a quimioterapia y hasta 6 meses después, en pacientes adultos con cáncer
Dolor crónico provocado por cáncer avanzado en adultos
Dolor neuropático crónico, de origen orgánico, en adultos
Caquexia (más de 10% de pérdida de peso), náuseas y síntomas gastrointestinales en pacientes adultos con HIV que agotaron la medicación sintomática estándar
Estados espásticos de esclerosis múltiple que agotaron la medicación sintomática estándar en adultos
Epilepsia refractaria en adultos
Epilepsia severa y refractaria en niños

de, importarlo u adquirir formulaciones magistrales elaboradas por farmacias autorizadas de los productos citados en la Ley 27.350 (ver Tabla 2).

También en el marco de esta ley, se crea el Registro del Programa de Cannabis (REPROCANN). Esta base de datos registra a aquellas personas que cuenten con las condiciones para acceder a un cultivo controlado de

la planta de cannabis, con fines de tratamiento medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor. Permite acceder en forma gratuita a los derivados de la planta de cannabis por parte del Estado Nacional a las personas que no posean cobertura de salud, sean atendidos exclusivamente en el sistema público de salud y que cuenten con indicación médica para cannabis medicinal (De Vito, 2017). Los pacientes obtienen autorización específica para cultivar para sí, o para acceder al cultivo a través de una tercera persona (cultivador registrado) o una organización civil autorizada a esos efectos.

En abril de este año, la ANMAT creó mediante la resolución 781/2022 una nueva categoría de productos denominada “Productos vegetales a base de cannabis y sus derivados destinados al uso y aplicación en la medicina humana” no considerados medicamento ni productos herbarios. Estos productos deberán ser regulados por este ente y cualquier producto que contenga como ingrediente activo cannabinoides o sus derivados, con tenor menor a 0,3%THC se considerará no psicotrópico y mayor a 0,3%THC psicotrópico (ANMAT, 2022b).

Tabla 2. Productos y presentaciones comerciales

Marca comercial	Producto	Presentación	Disponibilidad en Argentina	Precio en dólares
Epidiolex®	Cannabidiol	100mg/ml - Solución oral	Importación desde EEUU	N/A
Charlotte's Web®*	Cannabidiol/ THC	170 mg/ 3 mg/ml - Solución oral	Importación desde EEUU	N/A
Sativex®	Cannabidiol/ THC	25mg/27mg/ml - Pulverizador	Importación desde EEUU	N/A
Epifractan®	Cannabidiol/ THC	0mg/1 mg/ml y 50mg/1 mg/ml Solución oral	Importación desde Uruguay	N/A
Xannadiol®	Cannabidiol	50mg/ml y 100mg/ml Solución oral	Importación desde Uruguay	N/A
Royal®	Cannabidiol	399mg/ml- Solución oral	Importación desde Chile	N/A
Kanbis®	Cannabidiol	100mg/ml-Solución oral	Laboratorio nacional	42,3 ⁺ (presentación de 30ml)
Convupidol®	Cannabidiol	100mg/ml-Solución oral	Laboratorio nacional	333,77 ⁺ (presentación de 35ml)
Cannava CBD 10 ®**	Cannabidiol	100mg/ml-Solución oral	Laboratorio nacional	38,45 ⁺⁺ (presentación de 30ml)
Aceite de cannabis LIF®***	Cannabidiol	100mg/ml-Solución oral	Laboratorio nacional	Sin costo bajo Plan de Gestión de Riesgo (presentación de 30ml)

* Aprobado como suplemento dietario.

N/A: Sin fuente oficial de precio disponible.

** Inscripto en ANMAT, aprobación del Ministerio de Salud de Jujuy- Resolución N° 2346/21.

***Inscripto en ANMAT, aprobación del Ministerio de Salud de Santa Fe- Resolución N° 1022/21.

⁺Fuente: Vademecum ANMAT (ANMAT, 2022a).

⁺⁺Fuente: nota Infobae (Soriano, 2021).

Cannabinoides en el tratamiento de adicciones

CBD en el tratamiento de diferentes trastornos por uso de sustancias

El sistema endocannabinoide desempeña funciones relevantes en los estados emocionales relacionados con la adicción. La pregunta que ha permanecido es si este sistema puede aliviar dichos estados, o, por el contrario, agravarlos. La interacción de CBD con los receptores y circuitos involucrados en TUS ha planteado interés para evaluar su utilidad terapéutica. Modelos animales señalan que el CBD no tiene propiedades reforzadoras ni de condicionamiento y que carece de potencial de abuso, a diferencia del THC. Particularmente el CBD aportaría en la estrategia de prevención de recaídas al adicionar diferentes efectos: antidepresivo, ansiolítico, anti-compulsivo y neuroprotector (Gonzalez-Cuevas et al., 2018).

Si bien el mecanismo de acción del CBD no está del todo comprendido, se ha propuesto que el CBD modula directa o indirectamente la función de más de 65 blancos en el sistema nervioso central (SNC) incluyendo receptores cannabinoides (CB1, CB2), el receptor GPR55, el receptor TRPV1, el receptor de serotonina 5HT1a, la enzima hidrolasa de amidas de ácido graso, (FAAH) o el transportador de adenosina (Navarrete et al., 2021). Este complejo sistema de señalización da paso a respuestas emocionales a veces bidireccionales que pueden ser estimuladas por cannabinoides aplicados de forma exógena y provocar comportamientos que van desde gratificantes hasta los aversivos. Además, el sustrato neural de los estados hedónicos relacionados con el abuso de drogas consiste en las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas que se proyectan desde el área tegmental ventral al núcleo accumbens ventral y al estriado dorsal, y en las entradas glutamatérgicas desde la corteza prefrontal medial a estas áreas. Es importante destacar que el sistema endocannabinoide es funcional en todos los componentes de este circuito (Moreira & Lutz, 2008; Navarro et al., 2022).

En una reciente revisión sobre evidencia clínica y preclínica los autores plantean que CBD (solo o en combinación con otras estrategias) podría ser de utilidad en el trastorno a diversas sustancias, aunque también aclaran que aún hacen falta más estudios que abarquen, por ejemplo, posibles diferencias de acuerdo al género (Navarrete et al., 2021).

Particularmente en la *dependencia al alcohol*, una reciente revisión sistemática señala efectos favorables

sobre los daños relacionados con el alcohol -neurodegeneración (en particular hipocampo y corteza entorrinal), hepatotoxicidad, y cognición- y los síntomas de abstinencia en modelos preclínicos con la advertencia que se necesitan estudios clínicos para determinar si estos efectos positivos se traducen sustancialmente en resultados clínicamente relevantes (Turna et al., 2019). Otra revisión pre clínica resalta que estos efectos de CBD en el consumo de alcohol es a través de sus mecanismos antiinflamatorios, y de sus propiedades de inmunomodulación. Disminuye la esteatosis hepática alcohólica y la neurotoxicidad, además de brindar efectos ansiolíticos, antidepresivos y anticonvulsivantes (De Ternay et al., 2019).

A su vez, en modelos animales se ha evidenciado la capacidad de CBD de disminuir el consumo de *opioides y psicoestimulantes*, el síndrome de abstinencia y las recaídas (con efecto similar en la nicotina) (Prud'homme & Jutras-Aswad, 2015). Mientras que en humanos se replica el efecto del CBD en las recaídas por consumo de opiáceos (Hurd et al., 2015).

Tratamiento farmacológico para los CUD y la dependencia a cannabis

En forma similar a otras TUS, para CUD no existe un consenso psicofarmacológico aprobado para su tratamiento y se utilizan medicamentos fuera del prospecto sin acabada evidencia científica (Allsop et al., 2015). Así, por ejemplo, los ensayos con antidepresivos y estabilizantes del estado de ánimo, no tienen incidencia en CUD e incluso puede empeorar los síntomas de abstinencia, como en el caso del ácido valproico (Marshall et al., 2014).

La sintomatología de abstinencia es uno de los predictores de recaída para consumidores crónicos, se trata de una entidad (incorporado al DSM 5) autolimitado y bien definido (depresión, ansiedad, pérdida de apetito, alteraciones en el sueño, temblores, cefalea, ansiedad, irritabilidad), que puede extenderse por 4 a 7 días, con un pico de intensidad en el día tres, y se diluye con la introducción de un agonista cannabinoide (Bonnet & Preuss, 2017). Aproximadamente un 80% de los pacientes recae en el uso regular entre el primero y el sexto mes de tratamiento (Marshall et al., 2014).

En una revisión sistemática, que incluía 21 ensayos clínicos controlados aleatorizados (la mayoría realizados en Estados Unidos) con cerca de 900 pacientes con CUD, se ensaya una amplia gama de fármacos para reducir los síntomas de la abstinencia del cannabis y para promover el cese o la reducción del consumo. De los medicamentos incluidos: antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

(ISRS), antidepresivos duales, bupropion, buspirona y atomoxetina, anticonvulsivantes como gabapentin, y también algunos estudios incluyeron tratamientos con oxitocina, y N-acetilcisteína. Estos tres últimos fármacos, la evidencia a favor es débil, merecen ser más investigados (Nielsen et al., 2019).

En forma general, estos estudios señalan que la efectividad de los tratamientos documentados no es satisfactoria, y no existe un planteo farmacológico con evidencia para lidiar con la dependencia (Marshall et al., 2014; Nielsen et al., 2019). Un planteo promisorio podría ser entonces el uso de agonistas cannabinoides, estrategia similar a la utilizada con los opiáceos y la nicotina.

Respecto a esto, la publicación de Navarrete et al. (2021) resume los principales hallazgos preclínicos sobre los mecanismos neurobiológicos que subyacen al potencial “anti adictivo” del CBD en relación con los sistemas dopaminérgico, opioidérgico, endocannabinoides, serotoninérgico y glutamatérgico, así como con la neurogénesis del hipocampo.

Uso específico de cannabinoides en pacientes con dependencia a cannabis

Para el abordaje de los CUD se han planteado nuevas estrategias posibles que involucran CBD para tratar los síntomas de abstinencia y dependencia. Las mismas plantean el siguiente abordaje (Dos Santos, 2016):

- 1. Utilización de agonistas cannabinoides en un esquema de terapia de sustitución:** THC y/o THC sintético (dronabinol, nabilona).
- 2. Incrementar la señalización endocannabinoides:** a través de los mecanismos del CBD ya descritos, sumando además efectos terapéuticos en este contexto clínico de la abstinencia (mejoría del ánimo, apetito, sueño, ansiolisis, anti-*craving*, etc.). En términos cualitativos, el insomnio y la ansiedad, manifestaciones que forman parte del síndrome de abstinencia al cannabis, son dos de los síntomas más perturbadores para estos pacientes y el CBD puede ayudar significativamente. Estudios en ratas sugieren que el CBD alivia la abstinencia espontánea de heroína y cocaína normalizando los cambios de expresión génica asociados.

Recientemente, se ha postulado un mecanismo adicional (Navarro et al., 2022):

- 3. Expresión de la sensibilización comportamental:** entre los mecanismos involucrados en el efecto beneficioso de CBD, se proponen: a) la prevención de neuroadaptaciones inducidas por la droga (vía neurotransmisores o vías de señalamiento intra-

celular), b) la acción sobre receptores (CB1-Rs) o proteínas transportadoras (ENT-1) y c) por sus efectos neuroprotectores/neuroinflamatorios.

Hasta la fecha, se han aislado de la planta una variedad de fitocannabinoides pertenecientes a la clase química de los terpenofenoles. Dentro de ellos el (-)-trans-D9-tetrahidrocannabinol (D9-THC) es el más representativo y estudiado ya que su acción sobre receptores cannabinoides del SNC provoca el efecto psicotrópico/psicotomimético característico de la marihuana (uso recreativo/adulto de cannabis). Sin embargo, está emergiendo fuertemente un gran interés por los fitocannabinoides no-psicotrópicos/psicotomiméticos. Dentro de éstos, el Cannabidiol (CBD) es el más estudiado. Se le han adjudicado varias propiedades beneficiosas tales como, neuroprotectora, anti-inflamatoria, analgésica, ansiolítica, antidepresiva, antipsicótica, antiepiléptica y antitumoral. También han sido identificados otros fitocannabinoides menos abundantes tales como el Cannabigerol (CBG). Si bien CBG posee algunas acciones similares a CBD, los mecanismos de acción de todas las propiedades terapéuticas de ambos compuestos continúan bajo estudio (Scorza et al., 2019).

Los endocannabinoides median la plasticidad a corto plazo. El abuso de drogas interrumpe la plasticidad sináptica de los circuitos cerebrales involucrada en el desarrollo del TUS y juega un papel importante en la alteración de la actividad endocannabinoides normal. La alteración de endocannabinoides facilita cambios anómalos en el cerebro y el desarrollo de las conductas adictivas que caracterizan TUS. Sin duda, una buena comprensión de estos fenómenos permitirá facilitar el desarrollo de tratamientos basados en la modulación de endocannabinoides en el cerebro que facilite la plasticidad del mismo (Fernández- Espejo y Núñez- Domínguez, 2018).

El uso de estos esquemas de reemplazo con agonistas persigue algunos objetivos simples pero estratégicos (Lintzeris et al., 2019): disminuir los síntomas de abstinencia (con pico en la primera semana), reducir el uso ilícito o no indicado de cannabis, buscar una vía de administración menos dañina que la inhalación y facilitar la implementación y permeabilidad a otras medidas psicoterapéuticas.

Una revisión de Navarrete et al ofrece una síntesis de la información específica respecto de la implementación de tratamientos con cannabinoides para el tratamiento del CUD y la dependencia de cannabis. El análisis nuclea información de 14 estudios en vo-

luntarios, usuarios que reunían criterios para CUD y pacientes con síntomas psicóticos, y dos estudios en animales de laboratorio.

En 3 estudios se observó una disminución del síndrome de abstinencia de cannabis y disminución del uso de cannabis. En otros estudios se objetivó una disminución del *craving*, de la tendencia a la recaída, de los niveles de ansiedad y de los trastornos del sueño.

Comentaremos brevemente algunos de estos trabajos y de otras revisiones recientes. A este respecto, un reporte de caso en una mujer de 19 años con síndrome de abstinencia de cannabis tratada con cannabidiol (CBD) durante 10 días mostró ausencia de síntomas significativos de abstinencia, ansiedad y disociación durante el tratamiento (Crippa et al., 2012). Una revisión realizada en 2015 resume la evidencia en CUD sobre la terapia medicamentosa de reemplazo y la realizada con cannabinoides (CRT). Los estudios que utilizaban Sativex® mostraron disminuir el uso ilícito de la sustancia, reducir la abstinencia y *craving* (Trigo et al., 2016a).

Posteriormente, un grupo de investigadores publicaron un estudio piloto de 3 meses seguido de un estudio randomizado de seguimiento por 12 semanas en el que se evaluó los efectos del uso de spray bucal de Sativex® (THC:CBD 1:1) en participantes que bajo supervisión médica realizaban la aplicación (junto a estrategias conductuales de prevención de recaídas. Se encontró una disminución de la sintomatología de abstinencia y del uso de cannabis, que se extendió por 12 semanas luego de finalizado el estudio (Trigo et al., 2016a).

Por un periodo similar, en el año 2019 el grupo de Lintzeris et al. evaluó la aplicación mucosa de nabiximols (aplicaciones de 0,1 ml: 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD) en una población de 128 pacientes con dependencia de cannabis en cuatro centros ambulatorios. El ensayo arrojó una reducción significativa en el número de días de consumo en el grupo bajo tratamiento y aplicación de nabiximols (Lintzeris et al., 2019). Posteriormente, los autores realizaron un ensayo clínico aleatorio que comparó nabiximols frente a placebo en un seguimiento postratamiento de 12 semanas. Nuevamente el grupo expuesto a nabiximols informó un menor consumo de cannabis (Lintzeris et al., 2020). Dentro de las conclusiones, los autores señalan que estos resultados se dan dentro de un esquema de tratamiento escalonado, con un mínimo de 3 meses de tratamiento en conjunto con intervenciones psicosociales.

Una reciente publicación de ensayos en fase 2 realizado con el objeto de analizar el efecto del CBD en

grupos de 12 pacientes tratados con 200, 400 o 800 mg/día comparado pacientes que recibieron placebo en CUD mostró que, a pesar de ser todas las dosis seguras para los pacientes, la dosis de 400 mg/día fue superior al placebo en disminuir los días de uso de cannabis y nicotina, pero no así la dosis de 200 mg, y en menor grado aún la dosis de 800 mg (Freeman et al., 2020). Esta cinética de respuesta publicada por el grupo de Freeman et al., acuerda con publicaciones previas en modelos de animales y en voluntarios (Guimarães et al., 1990; Zuardi et al., 2017) donde se evidenció efectos selectivos de acuerdo a la dosis de CBD. En estas publicaciones los efectos ansiolíticos describen una curva dosis-efecto en “U invertida”, un hecho que debe ser tomado en consideración al planificar la terapéutica del paciente.

Una revisión realizada en el 2019 de trabajos que estudian al CBD como una promesa para el tratamiento de los TUS en estudios de animales y pacientes señalan que, en el caso del tratamiento de la dependencia a cannabis, los estudios clínicos con CBD puro son escasos la mayoría se realizan con Sativex®, el spray bucal) y muestran resultados mixtos, aunque se evidencia una disminución en el uso y en el efecto euforizante (refuerzo positivo). De acuerdo a estos autores, los estudios sugieren que estos cannabinoides tienen el potencial de reducir el *craving* y la recaída en el consumo de sustancias de los usuarios que se mantenían en abstinencia, al afectar la consolidación de la memoria de recompensa de la droga, la saliencia de las señales de la droga y la inhibición del efecto facilitador de la recompensa de las drogas. Es probable que dichas funciones surjan al actuar sobre los sistemas endocannabinoide y serotoninérgico, aunque aún no se ha dilucidado el mecanismo exacto (Chye et al., 2019).

Por último, una revisión de este año centrada en estrategias de tratamiento con agonistas de cannabinoides basadas en THC, y estrategias de tratamiento con cannabinoides no basados en THC posibles para el CUD en pacientes jóvenes remarca como beneficio potencial de los tratamientos con cannabinoides el ser más aceptables para aquellos usuarios que no buscan tratamiento e incluyendo de estas últimas se incluyen un trabajo con inhibidores de la FAAH, y dos estudios con CBD (Rømer Thomsen et al., 2022).

La abstinencia del cannabis en los grandes consumidores suele ir seguida de un aumento de la ansiedad, insomnio, pérdida de apetito, migraña, irritabilidad, inquietud y otros signos físicos y psicológicos (Budney & Hughes, 2006). En cuanto a los síntomas

que muestran una mejoría tras el uso de CBD, en serie de casos se ha reportado junto a la abstinencia disminución de los puntajes en escalas específicas de *craving* (Crippa et al., 2012; Trigo et al., 2016a) y de disconfort causado por el síndrome de abstinencia del cannabis (Crippa et al., 2012; Trigo et al., 2016a y 2016b), así como también, en puntajes de escalas de ansiedad y de los síntomas disociativos (Crippa et al., 2012). Los efectos en la reducción del *craving* y en puntajes totales de escalas de disconfort causado por el síndrome de abstinencia del cannabis también ha sido replicado en ensayos clínicos (Trigo et al., 2018). Asimismo, otros autores evidenciaron efectos beneficiosos sólo a dosis altas en la reducción de escalas de ansiedad y síntomas de abstinencia (Freeman et al., 2020). Mientras que un estudio evaluó el efecto cognitivo en pacientes con uso regular de cannabis luego de 10 semanas de terapia con CBD. Los participantes informaron de un número significativamente menor de síntomas depresivos y psicóticos, y mostraron mejoras en la atención, el aprendizaje verbal y la memoria (Sollowij & Battisti, 2008).

Actualmente, existen 5 ensayos clínicos de intervención con CBD en CUD en pacientes adultos registrados en la página de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (<https://www.clinicaltrials.gov>), ninguno en nuestro país, algunos de los cuales han sido ya descriptos y se resumen en la *Tabla 3*.

Conclusiones

Con el objetivo de implementar tratamientos de prescripción con cannabinoides para el tratamiento de la dependencia a THC, se realiza una revisión de la bibliografía. Existen múltiples estudios sobre intervenciones con otros medicamentos en el tratamiento de CUD, tales como antidepresivos y anticonvulsivantes que no han demostrado ser de beneficio en estos pacientes. Los efectos neurobiológicos de los compuestos cannabinoides, su accionar en otros procesos neurológicos (epilepsia, dolor neuropático, etc.) y las estrategias realizadas en otros TUS (tales como el uso de naloxona) impulsaron la realización de ensayos de CRT. La gran mayoría de los trabajos revisados se implementan estrategias basadas en tratamientos con CBD, o con la combinación THC: CBD.

Tabla 3. Ensayos clínicos del uso de CBD en pacientes con CUD o adicción a cannabis

N° de registro	Estado	Título	Producto	N° de pacientes	Lugar	Fase	Publicación relacionada
NCT03102918	Finalizado	Cannabidiol Pharmacotherapy for Adults With Cannabis Use Disorder (CBD)	Epidiolex®	10	Hospital Mclean, Belmont, Massachusetts, Estados Unidos	I	No
NCT02044809	Finalizado	Cannabidiol: a Novel Intervention for Cannabis Use Problems?	Cannabidiol 00/400/800mg	82	Unidad Clínica de Psicofarmacología, Londres, Inglaterra	2a/2b	Freeman et al., 2020
NCT01748799	Finalizado	Fixed or Self-Titrated Dosages of Sativex on Cannabis Users	Sativex®	16	Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Ontario, Canada	NA	Trigo et al., 2016b
NCT01747850	Finalizado	Sativex and Behavioral-relapse Prevention Strategy in Cannabis Dependence	Sativex®	45	Centro de Adicciones y Salud Mental, Toronto, Ontario, Canada	2	Trigo et al., 2016a
NCT04105231	Reclutando	Cannabidiol for Treatment of Recent-onset Psychosis With Comorbid Cannabis Use	Epidiolex®	130	Servicio de Salud Mental, Región Capital, Dinamarca	2	Rasmussen et al., 2021
NCT03883360	Retirado por falta de financiamiento	Effects of Cannabidiol on Psychiatric Symptoms, Cognition, and Cannabis Consumption in Cannabis Users With Recent-Onset Psychosis	Cannabidiol	0	Universidad de Maryland, Baltimore, Estados Unidos	2	No

Respecto del primero, ha mostrado perfil prometedo del CBD para el abordaje terapéutico de los TUS y en el CUD, para el que numerosos ensayos clínicos evaluaron los efectos del CBD, en su mayor parte, en combinación con THC. La evaluación en estos trabajos se enfocó en los síntomas de abstinencia, el *craving* y el número de días de consumo de cannabis. Sin embargo, la información respecto del CBD como tratamiento único es aún insuficiente debido al pequeño número de pacientes incluidos en los estudios realizados hasta la fecha y la combinación en algunos estudios con otras terapias. Todos los autores en general coinciden en señalar que se requieren ensayos clínicos adicionales con un mayor número de pacientes y con períodos de tratamiento más prolongados para explorar más a fondo la eficacia y la seguridad de CBD para el tratamiento del CUD.

Desde la promulgación de la ley 27350 se han incorporado preparados de CBD en nuestro país y la posibilidad de importarlos para condiciones médicas muy específicas (Tabla 1) o para investigaciones futuras. En este momento existen 6 ensayos clínicos de intervención con CBD en CUD en desarrollo registrados en la página de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos (<https://www.clinicaltrials.gov>), ninguno en nuestro país. La revisión de la literatura y legislación actual sugiere que a la hora de pensar un protocolo de ensayo clínico en nuestro país existen productos nacionales pero dentro de la evaluación del paciente sería necesario una valoración clínico toxicológica completa, considerar la severidad del CUD, saliencia motivacional, refuerzo positivo, abstinencia, recaída y retención en el tratamiento deben ser consideradas para una descripción acabada de la eficacia de estos productos durante el tratamiento del CUD.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

Allsop, D., Lintzeris, N., Copeland, J., Dunlop, A., & McGregor, I. (2015). Cannabinoid replacement therapy (CRT): Nabiximols (Sativex) as a novel treatment for cannabis withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 97(6), 571–574. <https://doi.org/10.1002/cpt.109>

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (2022a). Vademecum Nacional de Medicamentos. Recuperado el 31 de Marzo del 2022 de <http://www.anmat.gov.ar/Medicamentos/basedat.asp>

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (2022b). Vademecum Nacional de Medicamentos. Recuperado el 16 de Mayo del 2022 de <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/260768/20220411>

Asociación Americana de Psiquiatría. (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5ª ed.). American Psychiatric Publishing.

Bonnet, U., & Preuss, U. (2017). The cannabis withdrawal syndrome: current insights. *Substance Abuse and Rehabilitation*, Volume 8, 9–37. <https://doi.org/10.2147/sar.s109576>

Bousso, J. C., & Peyraube, R. (2015). ¿Marihuana como medicina? Usos médicos y terapéuticos del cannabis y los cannabinoides (L. Sánchez, Eds.). México Unido contra la Delincuencia A.C. (Original work published 2015).

Budney, A. J., & Hughes, J. R. (2006). The cannabis withdrawal syndrome. *Current opinion in psychiatry*, 19(3), 233–238. <https://doi.org/10.1097/01.yco.0000218592.00689.e5>

Chye, Y., Christensen, E., Solowij, N., & Yücel, M. (2019). The Endocannabinoid System and Cannabidiol's Promise for the Treatment of Substance Use Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00063>

Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Machado-de-Sousa, J. P., Queiroz, R. H. C., Bergamaschi, M., Chagas, M. H. N., & Zuardi, A. W. (2012). Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 38(2), 162–164. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12018>

De Ternay, J., Naassila, M., Nourredine, M., Louvet, A., Bailly, F., Sescousse, G., Maurage, P., Cottencin, O., Carrieri, P. M., & Rolland, B. (2019). Therapeutic Prospects of Cannabidiol for Alcohol Use Disorder and Alcohol-Related Damages on the Liver and the Brain. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00627>

De Vito, E. (2017). Argentina tiene su primera ley sobre el uso medicinal de la planta de cannabis. Historia y perspectivas. *Medicina* (Buenos Aires) 77, 388–393. <http://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v77n5/v77n5a07.pdf>

Degenhardt, L., Ferrari, A., & Hall, W. (2016). The Global Epidemiology and Disease Burden of Cannabis Use and Dependence. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Academic Press.

Dos Santos, R. (2016). Cannabidiol for the Treatment of Drug Use Disorders. In *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Academic Press.

Fernández-Espejo, E., & Núñez-Domínguez, L. (2022). Endocannabinoid-mediated synaptic plasticity and substance use disorders. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 37(6), 459–465. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.12.024>

Freeman, T. P., Hindocha, C., Baio, G., Shaban, N. D. C., Thomas, E. M., Astbury, D., Freeman, A. M., Lees, R., Craft, S., Morrison, P. D., Bloomfield, M. A. P., O'Ryan, D., Kinghorn, J., Morgan, C. J. A., Mofeez, A., & Curran, H. V. (2020). Cannabidiol for the treatment of cannabis use disorder: a phase 2a, double-blind, placebo-controlled, randomised, adaptive Bayesian trial. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 865–874. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30290-x](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30290-x)

Gardner, E. (2014). Cannabinoids and Addiction. In *Handbook of Cannabis*. Oxford University Press, USA.

Gonzalez-Cuevas, G., Martin-Fardon, R., Kerr, T. M., Stouffer, D. G., Parsons, L. H., Hammell, D. C., Banks, S. L., Stinchcomb, A. L., & Weiss, F. (2018). Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: preclinical proof of principle. *Neuropsychopharmacology*, 43(10), 2036–2045. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0050-8>

Guimarães, F. S., Chiaretti, T. M., Graeff, F. G., & Zuardi, A. W. (1990). Antianxiety effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 100(4), 558–559. <https://doi.org/10.1007/bf02244012>

Hurd, Y. L., Yoon, M., Manini, A. F., Hernandez, S., Olmedo, R., Ostman, M., & Jutras-Aswad, D. (2015). Early Phase in the Development of Cannabidiol as a Treatment for Addiction: Opioid Relapse Takes Initial Center Stage. *Neurotherapeutics*, 12(4), 807–815. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0373-7>

Soriano, F. (17 de Diciembre del 2021). Las farmacias de Jujuy comienzan a vender aceite de cannabis hecho en la provincia. Infobae. <https://www.infobae.com/sociedad/2021/12/17/las-farmacias-de-jujuy-comienzan-a-vender-aceite-de-cannabis-hecho-en-la-provincia/>

- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: a neuro-circuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Lintzeris, N., Bhardwaj, A., Mills, L., Dunlop, A., Copeland, J., McGregor, I., Bruno, R., Gugusheff, J., Phung, N., Montebello, M., Chan, T., Kirby, A., Hall, M., Jefferies, M., Luksza, J., Shanahan, M., Kevin, R., & Allsop, D. (2019). Nabiximols for the Treatment of Cannabis Dependence. *JAMA Internal Medicine*, 179(9), 1242. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.1993>
- Lintzeris, N., Mills, L., Dunlop, A., Copeland, J., McGregor, I., Bruno, R., Kirby, A., Montebello, M., Hall, M., Jefferies, M., Kevin, R., & Bhardwaj, A. (2020). Cannabis use in patients 3 months after ceasing nabiximols for the treatment of cannabis dependence: Results from a placebo-controlled randomised trial. *Drug and Alcohol Dependence*, 215, 108220. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108220>
- Marshall, K., Gowing, L., Ali, R., & Le Foll, B. (2014). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008940.pub2>
- Meier, M. H., Caspi, A., R. Knodt, A., Hall, W., Ambler, A., Harrington, H., Hogan, S., M. Houts, R., Poulton, R., Ramrakha, S., Hariri, A. R., & Moffitt, T. E. (2022). Long-Term Cannabis Use and Cognitive Reserves and Hippocampal Volume in Midlife. *American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21060664>
- Moreira, F. A., & Lutz, B. (2008). The endocannabinoid system: emotion, learning and addiction. *Addiction biology*, 13(2), 196–212. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2008.00104.x>
- Navarro, D., Gasparyan, A., Navarrete, F., Torregrosa, A. B., Rubio, G., Marín-Mayor, M., Acosta, G. B., García-Gutiérrez, M. S., & Manzanares, J. (2022). Molecular Alterations of the Endocannabinoid System in Psychiatric Disorders. *International journal of molecular sciences*, 23(9), 4764. <https://doi.org/10.3390/ijms23094764>
- Navarrete, F., García-Gutiérrez, M. S., Gasparyan, A., Austrich-Olivares, A., & Manzanares, J. (2021). Role of Cannabidiol in the Therapeutic Intervention for Substance Use Disorders. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.626010>
- Nielsen, S., Gowing, L., Sabioni, P., & Le Foll, B. (2019). Pharmacotherapies for cannabis dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008940.pub3>
- Organización de Estados Americanos, OEA. (2019). Informe de Uso de Drogas en las Américas. Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas - CICAD. <http://www.cicad.oas.org/main/pubs/Informe%20sobre%20el%20consumo%20de%20drogas%20en%20las%20Am%C3%A9ricas%202019.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2018). CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad. <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/373645975>
- Prud'homme, M., Cata, R., & Jutras-Aswad, D. (2015). Cannabidiol as an Intervention for Addictive Behaviors: A Systematic Review of the Evidence. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 9, SART.S25081. <https://doi.org/10.4137/sart.s25081>
- Rasmussen, J. Ø., Jennum, P., Linnet, K., Glenthøj, B. Y., & Baandrup, L. (2021). Cannabidiol versus risperidone for treatment of recent-onset psychosis with comorbid cannabis use: study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Psychiatry*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03395-9>
- Rodriguez, M. F. R., & Khenti, A. (2019). Perception of harm and benefits of marijuana and its relationship with the intention of use and consumption in Colombian adolescents. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28 (spe). <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-cicad-15-8>
- Rømer Thomsen, K., Thylstrup, B., Kenyon, E. A., Lees, R., Baandrup, L., Feldstein Ewing, S. W., & Freeman, T. P. (2022). Cannabinoids for the treatment of cannabis use disorder: New avenues for reaching and helping youth? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.033>
- Simpson, K. A., Cho, J., & Barrington-Trimis, J. L. (2021). The association of type of cannabis product used and frequency of use with problematic cannabis use in a sample of young adult cannabis users. *Drug and Alcohol Dependence*, 226, 108865. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.108865>
- Scorza, C., Prieto, J. P., Echeverry, Carolina, Nadal, X., & Sanchez, V. (2019). Cannabinoides no-psicotomiméticos y su potencial terapéutico en desórdenes del sistema nervioso central. *Canna World Congress*, 1(2).
- Solowij, N., & Battisti, R. (2008). The chronic effects of cannabis on memory in humans: a review. *Current drug abuse reviews*, 1(1), 81–98. <https://doi.org/10.2174/1874473710801010081>
- Tapia, M. G. M., & Khenti, A. (2019). Perception of Damage and Benefits Associated to the Use of Marijuana in Adolescents, Viña del Mar, Chile. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 28(spe). <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-cicad-13-5>
- Trigo, J. M., Soliman, A., Staios, G., Quilty, L., Fischer, B., George, T. P., Rehm, J., Selby, P., Barnes, A. J., Huestis, M. A., & Le Foll, B. (2016a). Sativex Associated With Behavioral-Relapse Prevention Strategy as Treatment for Cannabis Dependence. *Journal of Addiction Medicine*, 10(4), 274–279. <https://doi.org/10.1097/adm.0000000000000229>
- Trigo, J. M., Lagzdins, D., Rehm, J., Selby, P., Gamaledin, I., Fischer, B., Barnes, A. J., Huestis, M. A., & Le Foll, B. (2016b). Effects of fixed or self-titrated dosages of Sativex on cannabis withdrawal and cravings. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 298–306. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020>
- Trigo, J. M., Soliman, A., Quilty, L. C., Fischer, B., Rehm, J., Selby, P., Barnes, A. J., Huestis, M. A., George, T. P., Streiner, D. L., Staios, G., & Le Foll, B. (2018). Nabiximols combined with motivational enhancement/cognitive behavioral therapy for the treatment of cannabis dependence: A pilot randomized clinical trial. *PLOS ONE*, 13(1), e0190768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190768>
- Turna, J., Syan, S. K., Frey, B. N., Rush, B., Costello, M. J., Weiss, M., & MacKillop, J. (2019). Cannabidiol as a Novel Candidate Alcohol Use Disorder Pharmacotherapy: A Systematic Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 43(4), 550–563. <https://doi.org/10.1111/acer.13964>
- UNODC. United Nations Office on Drugs and Crime, World Drug Report 2017. (Consultado en https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/Booklet_2_HEALTH.pdf)
- Zehra, A., Burns, J., Liu, C. K., Manza, P., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G. J. (2018). Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on Neuro Immune Pharmacology*, 13(4), 438–452. <https://doi.org/10.1007/s11481-018-9782-9>
- Zuardi, A. W., Rodrigues, N. P., Silva, A. L., Bernardo, S. A., Hallak, J., Guimarães, F. S., & Crippa, J. (2017). Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Frontiers in pharmacology*, 8, 259. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00259>