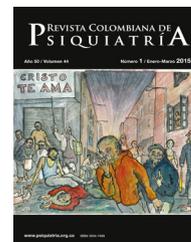




REVISTA COLOMBIANA DE PSIQUIATRÍA

www.elsevier.es/rcp



Documento de consenso

Consenso colombiano del tratamiento con cannabidiol (CBD) puro en psiquiatría



Carlos A. Cassiani-Miranda^{a,*}, César A. Arango-Dávila^b, Jeffrey González-Giraldo^c, Mario D. Parra-Vera^d, Jorge Tellez-Vargas^e y Lilian Rocío Morales-Puerto^f

^a Grupo de Neurociencias, Facultad de Ciencias de la Salud, Programa de Medicina, Universidad de Santander (UDES), Bucaramanga, Colombia

^b Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Fundación Valle del Lili, Universidad Icesi, Cali, Colombia

^c División de adicciones, CERSAME (Centro Rosarista de Salud Mental), Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^d Grupo de Investigación en Salud Mental y Neurociencias, Vitale servicios médicos especializados, Bogotá, Colombia

^e Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica, Área de Neuropsiquiatría, Instituto de Neurociencias, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia

^f Unidad de Cuidados Agudos Clínica Montserrat, Instituto Colombiano del Sistema Nervioso (ICSN), Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de abril de 2022

Aceptado el 5 de octubre de 2022

Palabras clave:

Cannabidiol

Consenso

Esquizofrenia

Trastornos relacionados con sustancias

R E S U M E N

Introducción: El trastorno del espectro autista, el trastorno depresivo mayor, los trastornos de ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, la esquizofrenia, el insomnio y los trastornos relacionados con sustancias psicotrópicas son enfermedades frecuentes a nivel mundial y en Colombia. Los tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de trastornos mentales (TM) son eficaces, aunque en ocasiones las reacciones adversas limitan su uso. Adicionalmente, algunos pacientes no tienen una respuesta adecuada, lo que genera la necesidad de investigar nuevos fármacos, eficaces y seguros.

Metodología: Se desarrolló un consenso Delphi en tiempo real, con un panel de siete especialistas en psiquiatría y un grupo de epidemiólogos desarrolladores. Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos especializadas y en artículos aportados por el panel de expertos participantes en el consenso. Se aplicaron dos cuestionarios al grupo de expertos, quienes los respondieron en forma anónima y en una plataforma en línea, con la escala de Likert.

Resultados: Se establecieron recomendaciones a partir de la evidencia disponible y de la experiencia de los expertos.

Conclusiones: Existe plausibilidad biológica en estudios clínicos y preclínicos que sugieren la efectividad de cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico como terapia coadyuvante, para el control de síntomas asociados a algunos TM, como esquizofrenia y trastornos relacionados con el abuso de sustancias psicotrópicas. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos más rigurosos para formular recomendaciones más precisas sobre el CBD en el tratamiento de otros TM. Además, se considera que el CBD puro de grado farmacéutico es un tratamiento seguro.

© 2023 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ca.cassiani@mail.udes.edu.co, kassio30@hotmail.com (C.A. Cassiani-Miranda).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2022.10.007>

0034-7450/© 2023 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Colombian Consensus of Treatment with Pure Cannabidiol (CBD) in Psychiatry

A B S T R A C T

Keywords:

Cannabidiol
Consensus
Schizophrenia
Substance-related disorders

Introduction: Autism spectrum disorder, major depressive disorder, anxiety disorders, post-traumatic stress disorder, schizophrenia, insomnia, and disorders related to psychotropic substances are common diseases worldwide and in Colombia. The pharmacological treatments available for the management of mental disorders are effective, although adverse reactions sometimes limit their use, additionally, some patients do not have an adequate response to them, which generates the need to develop new effective and safe drugs.

Methodology: A Delphi consensus was developed in real time, with a panel of seven psychiatric specialists and a group of developer epidemiologists, a systematic search was carried out in three specialized databases and in contributed articles. By the panel of experts participating in the consensus, two questionnaires were applied for consideration by the group of experts, anonymously and on an online platform with the Likert scale.

Results: Recommendations were established based on the available evidence and the experience provided by the experts.

Conclusions: There is biological plausibility in clinical and preclinical studies that suggest the effectiveness of the use of pure pharmaceutical-grade CBD, as adjunctive therapy, for the control of symptoms associated with mental disorders such as schizophrenia and disorders related to the abuse of psychotropic substances. However, more rigorous clinical trials are required to make more precise recommendations on CBD in the treatment of other mental disorders. Additionally, pure pharmaceutical-grade CBD is considered a safe treatment.

© 2023 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos mentales (TM) tienen una tendencia a incrementarse; según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existe una prevalencia elevada de TM que en la actualidad se constituyen en gran parte de la carga de enfermedades a nivel mundial, afectando alrededor de 1.700 millones de personas¹. Los tratamientos farmacológicos disponibles son los inhibidores de la receptación de serotonina – noradrenalina, benzodiazepinas, inhibidores de la monoaminooxidasa, antidepresivos tricíclicos y agonistas parciales de 5-hidroxitriptamina, entre otros, los cuales se asocian a reacciones adversas que limitan la tolerabilidad y adherencia a los tratamientos generando un reto en el desarrollo de nuevos fármacos eficaces y seguros².

En el 2016, los TM y adictivos afectaron a más de un billón de personas a nivel global. Estos trastornos se asocian con una significativa morbilidad, una baja productividad y una pobre calidad de vida³; causan 7% de la carga global de enfermedad medida en años de vida ajustados por discapacidad (DALYs) y 19% de todos los años vividos con discapacidad (YLDs), planteando un serio desafío para los sistemas de salud, especialmente en países de bajos y medianos ingresos⁴.

En Colombia, 10 de cada 100 adultos de 18 a 44 años y 12 de cada 100 adolescentes tienen algún problema que sugiere la presencia de un trastorno mental o por consumo de sustancias psicoactivas⁵. A pesar de esta alta carga impuesta por los TM y adictivos, el porcentaje de personas que no recibe tratamiento supera 50% a nivel mundial, llegando hasta 85% en países de ingresos bajos y medios⁶.

El cannabis ha sido utilizado ancestralmente por comunidades indígenas. En las últimas décadas, los derivados cannabinoides de uso médico (DCUM) han sido utilizados para el tratamiento del dolor crónico y del dolor asociado a algunas entidades crónicas y terminales como el cáncer, la esclerosis o el mieloma múltiple, con relativo éxito. Sin embargo, con frecuencia los pacientes presentan alucinaciones, ideas paranoides y referenciales, episodios de psicosis breve o bien una reactivación de crisis de esquizofrenia en pacientes vulnerables o con antecedentes de esquizofrenia. Esta complicación es debida a la acción psicodisléptica del tetrahidrocannabinol (THC), uno de los alcaloides presente en la marihuana⁷.

Por otro lado, el cannabidiol (CBD) no posee acciones psicodislépticas y ha sido utilizado con buenos resultados terapéuticos como coadyuvante en el tratamiento de algunos trastornos neurológicos y mentales, sin que se presenten crisis psicóticas⁷. Actualmente, existe una creciente evidencia acerca del papel del CBD para el tratamiento de múltiples patologías, gracias a sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, neuroprotectores, antieméticos y analgésicos⁵. En el terreno de la psiquiatría, estudios preclínicos y clínicos sugieren que el CBD tiene efectos antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos, por lo que se ha considerado como una opción dentro de una amplia gama de trastornos neuropsiquiátricos⁸. El CBD ha mostrado eficacia en estudios preclínicos como monoterapia o coadyuvante en tratamientos en animales y humanos, en modelos de psicosis^{9,10}, en ansiedad¹¹⁻¹⁵, en depresión¹⁶, en adicciones¹⁶ y en insomnio¹⁷.

La planta de cannabis sativa contiene más de 100 metabolitos específicos, denominados fitocannabinoides, con

estructuras químicas similares¹⁸. El CBD es el segundo más abundante de ellos⁸ y a diferencia del THC, tiene un patrón de interacción distinto al THC sobre los receptores CB1 y CB2, comportándose como un modulador alostérico; además, por su efecto particular sobre otros sistemas de neurotransmisión como el serotoninérgico, glutamatérgico y gabaérgico, no tiene propiedades gratificantes inherentes¹⁹.

En Estados Unidos, el CBD hace parte de la ley de sustancias controladas, sin embargo, a partir del 2015, la *Food and Drug Administration* (FDA) facilitó los requisitos reglamentarios para permitir las investigaciones y la realización de ensayos clínicos con CBD²⁰. En Colombia, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) ha autorizado el uso de CBD puro de grado farmacéutico como tratamiento coadyuvante en pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria, asociada al síndrome de Lennox-Gastaut y al síndrome de Dravet²¹.

El objetivo de este consenso es explorar de una forma estructurada la opinión de un grupo de médicos psiquiatras acerca del uso de CBD puro de grado farmacéutico para el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con diagnósticos de esquizofrenia, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, trastornos relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas, insomnio y trastorno del espectro autista, en el contexto colombiano y tomando como referencia la evidencia disponible en la actualidad. Asimismo, se pretende evaluar la posibilidad de que el CBD sea una nueva opción terapéutica con respaldo científico para los profesionales de la salud que manejen este tipo de TM, con miras a brindar una mejor atención y diferentes opciones con calidad y seguridad, para el beneficio de los pacientes.

Materiales y métodos

Se desarrolló un consenso con método Delphi modificado, dado que para este trabajo hubo al menos un encuentro grupal «cara a cara» de los panelistas²², pero se conservó el anonimato a la hora de emitir las respuestas a las preguntas. Se incluyó un panel de siete médicos especialistas en psiquiatría, elegidos por muestreo no probabilístico en bola de nieve²³, teniendo en cuenta su experiencia clínica en el campo de las adicciones y en investigación básica o aplicada en neurociencias y psiquiatría, así como su ranking de publicaciones científicas e índices de citas. Se seleccionaron siete panelistas de acuerdo con las recomendaciones clásicas para realizar consenso con el método Delphi²². Los integrantes del equipo cumplían al menos uno de estos criterios de inclusión. Junto con el grupo de expertos, se contó con un grupo desarrollador con formación en epidemiología y metodología de investigación y/o experiencia en desarrollar consensos tipo Delphi, en ciencias de la salud. El grupo desarrollador elaboró un cuestionario que debía ser diligenciado por el grupo de expertos, de forma anónima y en una plataforma en línea.

El grupo de epidemiólogos y un experto con amplios conocimientos en esta área y en proyectos de investigación, elegido como coordinador del consenso (CACM), realizaron los cuestionarios conformados por afirmaciones sobre la eficacia y seguridad del CBD puro de grado farmacéutico en los TM

incluidos en el consenso. Estas preguntas se construyeron con un patrón de respuesta tipo Likert²⁴ de nueve puntos (1 = totalmente en desacuerdo, 5 = ni de acuerdo ni en desacuerdo 9 = totalmente de acuerdo). Adicionalmente, en cada pregunta se ofreció la posibilidad de añadir comentarios explicativos, según la opción escogida. Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar la distribución de los datos. Debido a que se obtuvo una distribución asimétrica, se analizaron los datos por medio de la mediana y del rango intercuartílico. Para analizar los resultados de la encuesta Delphi, se siguieron las recomendaciones de Brook et al.²⁵, quienes proponen usar la mediana de las puntuaciones y/o el «nivel de concordancia o acuerdo» de las opiniones de los psiquiatras del panel, ya sea para rechazar o aprobar la afirmación. Bajo esa perspectiva se categorizaron las respuestas, de acuerdo con los siguientes rangos: 1-3 = «en desacuerdo con la afirmación», a menor puntuación, mayor desacuerdo (consenso negativo); 4-6 = «ni de acuerdo ni en desacuerdo», es decir, no es posible rechazar o aceptar la información (disenso); 7-9 = «de acuerdo con la afirmación», a mayor puntuación, mayor acuerdo (consenso positivo).

Para analizar el estado del conocimiento del problema y tener la información para responder las preguntas de la encuesta, se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos especializadas (Pubmed, Science Direct, LILACS) y en artículos aportados por el panel de expertos participantes en el consenso. Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: *Cannabidiol*, *Autistic Disorder and cannabidiol*, *Schizophrenia and cannabidiol*, *Anxiety and cannabidiol*, *Depression and cannabidiol*, *Posttraumatic stress and cannabidiol*, *Addictions and cannabidiol*, *Sleep Initiation and Maintenance Disorders and cannabidiol* y la lista de términos relacionados. No hubo restricciones de idioma, ni de año. Se emplearon los algoritmos de búsqueda mostrados en la [tabla 1](#).

Se realizaron dos rondas sucesivas. Entre ambas rondas, los panelistas fueron informados de la distribución detallada de las respuestas y de los comentarios anónimos de los participantes.

Después de revisar esta información, se les solicitó volver a contestar los ítems que no resultaron consensuados en primera instancia. Tras la segunda ronda de la encuesta, se aplicaron los mismos criterios para definir el consenso o disenso.

Los panelistas desarrollaron el consenso siguiendo los principios de integridad científica y transparencia²⁶, impidiendo que se conociera la procedencia de las respuestas aportadas y evitando que las respuestas de otros panelistas fueran condicionadas por la experiencia de estos. Los panelistas declararon no tener conflictos de intereses.

Resultados

En la primera ronda se presentaron 37 afirmaciones a analizar, obteniendo consenso en 10 de 37 (27%), según los criterios de evaluación establecidos. Se informaron los resultados a los participantes y se requirió una segunda ronda de iteración para profundizar en los temas en los que se obtuvo disenso, en la cual se incluyeron 59 afirmaciones y se encontró consenso en 27 de 59 (45,7%).

Tabla 1 – Estrategia de búsqueda sobre le uso de cannabidiol en Psiquiatría

Patología	Algoritmos de búsqueda
Trastorno del espectro autista	
Pubmed	(((((Autistic Disorder[Mesh]) OR Autism) OR Autism, Early Infantile) OR Autism, Infantile) OR Disorder, Autistic) OR Disorders, Autistic) OR Early Infantile Autism) OR Infantile Autism) OR Infantile Autism, Early) OR Kanner Syndrome) OR Kanner's Syndrome) OR Kanners Syndrome)) AND (((Cannabidiol[Mesh]) OR epidiolex) OR Neviot) OR CBD)) NOT Cannabinol))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))
ScienceDirect	Autistic Disorder AND Cannabidiol Filter: Research articles
LILACS	3. (tw:((tw:(Autistic Disorder) OR (tw:(Autism)) OR (tw:(Autism, Early Infantile)) OR (tw:(Autism, Infantile)) OR (tw:(Disorder, Autistic)) OR (tw:(Disorders, Autistic)) OR (tw:(Early Infantile Autism)) OR (tw:(Infantile Autism)) OR (tw:(Infantile Autism, Early)) OR (tw:(Kanner Syndrome)) OR (tw:(Kanner's Syndrome)) OR (tw:(Kanners Syndrome)))) AND (tw:(Cannabidiol) OR (tw:(CBD)) OR (tw:(Epidiolex)) OR (tw:(Neviot)) AND NOT (tw:(Dronabinol)) AND NOT (tw:(THC)) AND NOT (tw:(Cannabinol)))) AND (tw:(randomized controlled trial) OR (tw:(controlled clinical trial)) OR (tw:(randomized)) OR (tw:(placebo)) OR (tw:(drug therapy)) OR (tw:(randomly)) OR (tw:(trial)) OR (tw:(groups))))
Esquizofrenia	
Pubmed	(((((Schizophrenia[MeSH Terms]) OR (Schizophrenia, Childhood[MeSH Terms])) OR (Disorder, Schizophrenic) OR (Disorders, Schizophrenic) OR (Schizophrenias) OR (Schizophrenic Disorder)) OR (Schizophrenic Disorders)) OR (Childhood Onset Schizophrenia) OR (Childhood Schizophrenia) OR (Childhood-Onset Schizophrenia) OR (Schizophrenia, Childhood-Onset)) AND (((Cannabidiol[MeSH Terms]) OR (CBD)) OR (Epidiolex)) OR (Neviot) AND (review[Filter])) NOT (Dronabinol[MeSH Terms])) NOT (THC)) NOT (Cannabinol)) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))
ScienceDirect	Schizophrenia AND Cannabidiol - Research articles
LILACS	(tw:((tw:(Schizophrenia) OR (tw:(Schizophrenia, Childhood)) OR (tw:(Disorder, Schizophrenic)) OR (tw:(Disorders, Schizophrenic)) OR (tw:(Schizophrenias)) OR (tw:(Schizophrenic Disorder)) OR (tw:(Schizophrenic Disorders)) OR (tw:(Childhood Onset Schizophrenia)) OR (tw:(Childhood Schizophrenia)) OR (tw:(Childhood-Onset Schizophrenia)) OR (tw:(Schizophrenia, Childhood-Onset)))) AND (tw:(Cannabidiol) OR (tw:(CBD)) OR (tw:(Epidiolex)) OR (tw:(Neviot)) AND NOT (tw:(Dronabinol)) AND NOT (tw:(THC)) AND NOT (tw:(Cannabinol)))) AND (tw:(randomized controlled trial) OR (tw:(controlled clinical trial)) OR (tw:(randomized)) OR (tw:(placebo)) OR (tw:(drug therapy)) OR (tw:(randomly)) OR (tw:(trial)) OR (tw:(groups))))
Trastorno de ansiedad	
Pubmed	(((((Anxiety[MeSH Terms] OR Anxiety Disorders[MeSH Terms]) OR Anxiety[MeSH Terms]) OR Anxiety[MeSH Terms]) OR Anxiety[MeSH Terms]) AND cannabidiol[MeSH Terms]) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR drug therapy[MeSH Subheading] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]))
ScienceDirect	Anxiety, cannabidiol Filtros Años 2015 - 2020, Research articles
LILACS	(tw:(anxiety)) AND (tw:(cannabidiol))
Trastorno depresivo mayor	
Pubmed	(((((Depression[MeSH Terms] OR Depressive Disorder[MeSH Terms]) OR adjustment disorders[MeSH Terms] OR adjustment disorders[MeSH Terms]) OR adjustment disorders[MeSH Terms]) AND cannabidiol[MeSH Terms]) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR drug therapy[MeSH Subheading] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]))
ScienceDirect	Depression, Depressive Disorder, cannabidiol Filtros Años 2015 - 2020, Research articles
LILACS	(tw:(depression)) AND (tw:(cannabidiol))
Trastorno de estrés postraumático	
Pubmed	(((((stress disorders, post-traumatic[MeSH Terms] OR stress disorders, post-traumatic[MeSH Terms]) AND cannabidiol[MeSH Terms]) AND (((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR randomized[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR drug therapy[MeSH Subheading] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]))
ScienceDirect	Posttraumatic stress, cannabidiol Filtros Años 2010 - 2020, Research articles

Tabla 1 – (continuación)

Patología	Algoritmos de búsqueda
LILACS Trastornos relacionados con sustancias Pubmed	(tw:(Posttraumatic stress)) AND (tw:(cannabidiol)) (((behavior, addictive[MeSH Terms] OR substance-related disorders[MeSH Terms]) OR dependency, psychological[MeSH Terms]) AND cannabidiol[MeSH Terms]) AND (((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR randomized[Title/Abstract]) OR placebo[Title/Abstract]) OR drug therapy[MeSH Subheading]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title/Abstract]) OR groups[Title/Abstract]) NOT (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]))
ScienceDirect LILACS Insomnio	Addictions, cannabidiol Filtros Años 2015 - 2020, Research articles (tw:(addictions)) OR (tw:(abuse)) OR (tw:(Dependence)) AND (tw:(cannabidiol))
Pubmed	((((((((((((((((((((((Sleep Initiation and Maintenance Disorders[MeSH Terms]) OR (Awakening, Early) OR (Chronic Insomnia) OR (DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep))) OR (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)) OR (Dysfunction, Sleep Initiation)) OR (Dysfunctions, Sleep Initiation)) OR (Early Awakening)) OR (Insomnia)) OR (Insomnia Disorder)) OR (Insomnia Disorders)) OR (Insomnia, Chronic)) OR (Insomnia, Nonorganic)) OR (Insomnia, Primary)) OR (Insomnia, Psychophysiological)) OR (Insomnia, Rebound)) OR (Insomnia, Secondary)) OR (Insomnia, Transient)) OR (Insomnias)) OR (Nonorganic Insomnia)) OR (Primary Insomnia)) OR (Psychophysiological Insomnia)) OR (Rebound Insomnia)) OR (Secondary Insomnia)) OR (Sleep Initiation Dysfunction)) OR (Sleep Initiation Dysfunctions)) OR (Sleeplessness)) OR (Transient Insomnia)) AND (((((((Cannabidiol[MeSH Terms]) OR (CBD)) OR (Epidiolex)) OR (Neviot) NOT (Dronabinol[MeSH Terms])) NOT (THC)) NOT (Cannabinol)))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))
ScienceDirect LILACS	Sleep Initiation and Maintenance Disorders AND Cannabidiol - Research articles (tw:(tw:(tw:(Sleep Initiation and Maintenance Disorders)) OR (tw:(Awakening, Early)) OR (tw:(Chronic Insomnia)) OR (tw:(DIMS (Disorders of Initiating and Maintaining Sleep))) OR (tw:(Disorders of Initiating and Maintaining Sleep)) OR (tw:(Dysfunction, Sleep Initiation)) OR (tw:(Dysfunctions, Sleep Initiation)) OR (tw:(Early Awakening)) OR (tw:(Insomnia)) OR (tw:(Insomnia Disorder)) OR (tw:(Insomnia Disorders)) OR (tw:(Insomnia, Chronic)) OR (tw:(Insomnia, Nonorganic)) OR (tw:(Insomnia, Primary)) OR (tw:(Insomnia, Psychophysiological)) OR (tw:(Insomnia, Rebound)) OR (tw:(Insomnia, Secondary)) OR (tw:(Insomnia, Transient)) OR (tw:(Insomnias)) OR (tw:(Nonorganic Insomnia)) OR (tw:(Primary Insomnia)) OR (tw:(Psychophysiological Insomnia)) OR (tw:(Rebound Insomnia)) OR (tw:(Secondary Insomnia)) OR (tw:(Sleep Initiation Dysfunction)) OR (tw:(Sleep Initiation Dysfunctions)) OR (tw:(Sleeplessness)) OR (tw:(Transient Insomnia)))) AND (tw:(tw:(Cannabidiol)) OR (tw:(CBD)) OR (tw:(Epidiolex)) OR (tw:(Neviot) AND NOT (tw:(Dronabinol)) AND NOT (tw:(THC)) AND NOT (tw:(Cannabinol)))) AND (tw:(tw:(randomized controlled trial)) OR (tw:(controlled clinical trial)) OR (tw:(randomized)) OR (tw:(placebo)) OR (tw:(drug therapy)) OR (tw:(randomly)) OR (tw:(trial)) OR (tw:(groups))))

Esquizofrenia

En la primera ronda, se obtuvo consenso (75%) en cuanto a que el CBD es efectivo para el control de síntomas psicóticos, como terapia coadyuvante en el control de síntomas asociados y es seguro para el control de síntomas.

Se obtuvo disenso (25%) en cuanto a la efectividad en el control de síntomas cognitivos.

En la segunda ronda, se encontró consenso (78,5%) en cuanto a que el CBD no produce efectos psicóticos, tiene efectos antipsicóticos, reduce síntomas psicóticos de forma similar a los antipsicóticos comúnmente usados, es efectivo como tratamiento coadyuvante en el control de síntomas, no debe ser usado como monoterapia en el control de síntomas, es bien tolerado, no induce a síntomas de síndrome de abstinencia, no genera tolerancia, no produce síntomas de abuso, no genera efectos adversos serios y su uso es recomendado por un corto plazo, a falta de evidencia a largo plazo.

Finalmente, se encontró disenso (21,5%) en cuanto a la efectividad del CBD en la reducción de síntomas cognitivos y de síntomas psicóticos positivos y negativos (tabla 2)

Trastornos relacionados con sustancias

Para la primera ronda, hubo consenso en cuanto a que el CBD es efectivo en el control de síntomas de abstinencia en el consumo de tabaco, de opioides y de cannabis; es eficaz en la disminución del consumo de tabaco y de cannabis y es seguro en el manejo de trastorno por consumo de sustancias (TCS).

Se encontró disenso en cuanto a que el CBD es efectivo en el control de síntomas de abstinencia de alcohol y es eficaz en la supresión del consumo de alcohol a la dosis recomendada.

En la segunda ronda, se encontró consenso en cuanto a que el CBD no induce el síndrome de abstinencia, de tolerancia, de abuso o dependencia y no produce eventos adversos serios.

Finalmente, se obtuvo disenso en cuanto a la reducción de la abstinencia al tabaco y a los opioides y como monoterapia o coadyuvante. También tuvo efecto como monoterapia o coadyuvante en la disminución del consumo de opioides o en la prevención de recaídas y como monoterapia o coadyuvante para la disminución del consumo de cannabis o la prevención de recaídas; asimismo, funcionó como monoterapia o coadyuvante en la disminución del consumo de alcohol o en la

Tabla 2 – Resultados del consenso de expertos sobre el uso de cannabidiol en esquizofrenia

Consideración clínica	Mediana	Media	% encuestados de acuerdo
Resultados de esquizofrenia - Primera Ronda			
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es efectivo en el control de síntomas cognitivos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.	6,0	4,7	14%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es efectivo en el control de síntomas psicóticos (positivos y negativos) de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.	7,0	6,0	71%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es efectivo como terapia coadyuvante en el control de síntomas asociados a esquizofrenia.	8,0	7,4	86%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es un tratamiento seguro para el control de síntomas asociados a esquizofrenia.	8,0	6,6	71%
Resultados de esquizofrenia - Segunda Ronda			
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [1. Ha demostrado no producir efectos psicóticos].	8,0	7,3	86%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [2. Ha demostrado tener efectos antipsicóticos en pacientes con esquizofrenia].	8,0	6,3	71%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [3. Ha demostrado reducir los síntomas psicóticos de forma similar a antipsicóticos como amisulpiride, en pacientes con esquizofrenia].	7,0	6,0	71%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [4. Reduce los síntomas cognitivos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia].	5,0	4,4	28%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [5. Reduce los síntomas psicóticos positivos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia].	6,0	5,29	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [6. Reduce los síntomas psicóticos negativos de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia].	6,0	5,0	28%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [7. Puede ser usado como tratamiento coadyuvante en el control de síntomas de pacientes con esquizofrenia].	7,0	6,1	57%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de la esquizofrenia: [8. Puede ser usado como monoterapia en el control de síntomas de pacientes con esquizofrenia].	2,0	3,6	14%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [1. Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes].	8,0	7,9	86%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [2. No ha demostrado inducción de síntomas del síndrome de abstinencia].	8,0	8,3	100%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [3. No ha demostrado inducción de síntomas de tolerancia].	8,0	8,1	100%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [4. No produce síntomas de abuso o dependencia].	8,0	8,0	100%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [5. No ha demostrado producir eventos adversos serios].	8,0	7,9	86%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de la esquizofrenia: [6. Se recomienda su uso a corto plazo debido a la ausencia de estudios a largo plazo].	7,0	6,3	57%

prevención de recaídas. Además, hubo consenso en cuanto a que es un tratamiento bien tolerado y se recomienda su uso a corto plazo (tabla 3).

Trastorno depresivo mayor

En la primera ronda, se obtuvo consenso (33,3%) en cuanto a que el CBD no reduce los síntomas depresivos.

Se encontró disenso (66,7%) en cuanto a que el CBD reduce los síntomas asociados con el trastorno depresivo y es seguro para el control de síntomas; asimismo, en las recomendaciones en cuanto a dosis.

En la segunda ronda se obtuvo consenso (62,5%) sobre el hecho de que no hay una reducción de síntomas en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, no puede ser usado como tratamiento coadyuvante para el control de síntomas, no está indicado como monoterapia, se considera bien tolerado y no genera síntomas de abuso o dependencia.

Adicionalmente, se obtuvo disenso (37,5) en cuanto a que el CBD tiene un efecto antidepressivo y no ha generado eventos adversos serios en otras patologías, por lo cual se espera que no los tenga en esta patología y se recomienda su uso a corto plazo en ella (tabla 4).

Tabla 3 – Resultados del consenso de expertos sobre el uso de cannabidiol en trastornos por consumo de sustancias

Consideración clínica	Mediana	Media	% encuestados de acuerdo
Resultados de trastornos por consumo de sustancias - Primera ronda			
El uso de cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico, solo o en combinación, es eficaz en el control de síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con consumo de tabaco.	7,0	5,4	57%
El uso de cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es eficaz en la disminución del consumo de tabaco y en la prevención de recaídas.	8,0	7,0	71%
La evidencia científica sugiere que el cannabidiol (CBD) puro, de 71% grado farmacéutico, es eficaz en la disminución de síntomas de abstinencia, como el craving, en pacientes con trastorno por consumo de opioides.	7,0	6,1	57%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es un tratamiento efectivo en el manejo de síntomas de abstinencia, como el craving, en pacientes con consumo de cannabis.	8,0	7,0	86%
El uso de cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es eficaz en la disminución del consumo de cannabis y en la prevención de recaídas.	7,0	6,9	71%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es un tratamiento efectivo en el manejo de síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con trastornos por consumo de alcohol.	4,0	3,7	0%
El uso de cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es eficaz en la disminución del consumo de alcohol y en la prevención de recaídas.	5,0	4,6	28%
Se recomienda iniciar el cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico con dosis de 10 mg/kg/día y ajustar la posología de acuerdo a la respuesta de pacientes con adicciones.	6,0	4,9	43%
El cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es un tratamiento seguro en el manejo de las adicciones.	7,0	6,6	71%
Resultados de trastornos por consumo de sustancias - Segunda ronda			
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de tabaco [1. Como coadyuvante, reduce los síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con consumo de tabaco].	5,0	6,0	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de tabaco [2. Como monoterapia, reduce los síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con consumo de tabaco].	4,0	4,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [3. Como coadyuvante, reduce los síntomas de abstinencia, como el craving, en pacientes con trastorno por consumo de opioides].	4,9	6,0	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [4. Como monoterapia, reduce los síntomas de abstinencia, como el craving, en pacientes con trastorno por consumo de opioides].	4,1	4,0	28%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [5. Como coadyuvante, disminuye el consumo de opioides].	4,4	4,0	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [6. Como monoterapia, disminuye el consumo de opioides].	4,1	4,0	28%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [6. Como coadyuvante, previene las recaídas en el consumo de opioides].	5,1	6	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de opioides [7. Como monoterapia, previene las recaídas en el consumo de opioides].	4,3	5,0	28%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de cannabis [8. Como coadyuvante, reduce el consumo de cannabis].	5,6	7	57%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de cannabis [9. Como monoterapia, reduce el consumo de cannabis].	4,9	6,0	43%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de cannabis [10. Como coadyuvante, previene recaídas en el consumo de cannabis].	5,4	7,0	57%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de cannabis [11. Como monoterapia, previene las recaídas en el consumo de cannabis].	5,0	5,0	43%

Tabla 3 – (continuación)

Consideración clínica	Mediana	Media	% encuestados de acuerdo
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [12. Como coadyuvante, reduce los síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con trastornos por consumo de alcohol].	3,3	3,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [13. Como monoterapia, reduce los síntomas de abstinencia, como craving, en pacientes con trastornos por consumo de alcohol].	3,0	2,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [14. Como coadyuvante, reduce el consumo de alcohol].	3,1	3,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [15. Como monoterapia, reduce el consumo de alcohol].	2,9	2,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [16. Como coadyuvante, reduce el número de recaídas en pacientes con trastorno por consumo de alcohol].	3,3	3,0	14%
Respecto a la eficacia del CBD de grado farmacéutico como tratamiento de adicciones: trastorno por consumo de alcohol [17. Como monoterapia, reduce el número de recaídas en pacientes con trastorno por consumo de alcohol].	2,7	2,0	14%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [1. Es bien tolerado por la mayoría de los pacientes].	6,9	8,0	71%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [2. No ha demostrado inducción de síntomas del síndrome de abstinencia].	7,6	8,0	86%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [3. No ha demostrado inducción de síntomas de tolerancia].	7,3	8,0	71%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [4. No produce síntomas de abuso o dependencia].	7,9	8,0	86%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [5. No ha demostrado producir eventos adversos serios].	7,3	8,0	57%
Respecto a la seguridad del CBD de grado farmacéutico en el manejo de adicciones: [6. Se recomienda su uso a corto plazo debido a la ausencia de estudios a largo plazo].	6,6	8,0	71%

Trastornos de ansiedad

Durante la primera ronda, se obtuvo consenso (100%) en cuanto a que el CBD es eficaz en el control de síntomas ansiosos y es seguro. En la segunda ronda, se encontró consenso (28,5%) en cuanto a que el CBD no puede ser usado como monoterapia en el trastorno de pánico, no induce síntomas de abstinencia ni tolerancia y no produce síntomas de abuso o de dependencia. Por otra parte, se halló disenso (71,5%) en cuanto a que el CBD tiene un efecto ansiolítico, reduce los síntomas, puede ser usado como monoterapia o como coadyuvante, reduce los síntomas asociados al trastorno de pánico, puede ser usado como coadyuvante en el trastorno de pánico y en el control de síntomas asociados al trastorno de ansiedad generalizada, es bien tolerado, no ha demostrado eventos adversos y se recomienda a corto plazo (tabla 4).

Trastorno de estrés postraumático

En la primera ronda, se obtuvo consenso (66,6%) en cuanto a que el CBD es seguro y se informó disenso (33,4%) en cuanto a que es eficaz para el control de los síntomas de estrés postraumático (tabla 4).

Insomnio

En la primera ronda, hubo disenso (100%) en cuanto a que el CBD es eficaz para el manejo del insomnio y es seguro (tabla 4).

Trastorno del espectro autista

En la primera ronda, se obtuvo disenso (100%) en cuanto a que el CBD es eficaz para el control de síntomas de autismo y consenso en que es seguro en las dosis recomendadas (tabla 4).

Seguridad

En la primera ronda, se obtuvo consenso en cuanto a que el CBD es mejor tolerado en comparación con los medicamentos psiquiátricos habituales, no tiene potencial de abuso o dependencia, se requiere monitorización hepática, se debe hacer seguimiento a polimedicados, se deben dar recomendaciones en cuanto a actividades de vigilia y no está recomendado su uso artesanal (tabla 5).

Tabla 4 – Resumen del consenso de expertos sobre el uso de cannabidiol según entidades clínicas: Trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, insomnio y trastorno del espectro autista

Consideración clínica	Consenso I Ronda	Disenso I Ronda	Consenso II Ronda	Disenso II Ronda
<i>Trastorno depresivo mayor</i>				
Efectividad	0	1	3	1
Seguridad	0	1	2	2
Posología	0	1	NA	NA
<i>Trastornos de ansiedad</i>				
Efectividad	0	1	0	8
Seguridad	0	1	6	0
Posología	0	1	NA	NA
<i>Trastorno de estrés postraumático</i>				
Efectividad	0	1	0	4
Seguridad	0	1	5	1
Posología	0	1	NA	NA
<i>Insomnio</i>				
Efectividad	0	1	0	5
Seguridad	0	1	5	1
Posología	0	1		
<i>Trastorno del espectro autista</i>				
Efectividad	1*	0	NA	NA
Seguridad	0	1	NA	NA
Posología	0	1	NA	NA

En esta tabla se resume el número de ítems en los que hubo consenso o disenso para cada uno de los temas evaluados en la primera y segunda ronda. Para ver las afirmaciones específicas, ver anexo suplementario.

* Consenso negativo. NA: no aplica.

Tabla 5 – Resultados del consenso de expertos sobre seguridad de CBD en Psiquiatría

Consideración clínica	Mediana	Media	% encuestados de acuerdo
Seguridad general del CBD – Primera ronda*			
El tratamiento con cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico es mejor tolerado por los pacientes, en comparación con los medicamentos psiquiátricos habituales.	7,0	6,4	71%
Se debe realizar monitorización hepática a los pacientes que se encuentren en tratamiento con cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico.	8,0	7,1	71%
El tratamiento con cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico no tiene potencial de abuso o de dependencia cuando se usa para tratar patologías psiquiátricas, incluyendo las adicciones.	9,0	8,4	100%
El tratamiento con cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico puede generar interacciones medicamentosas debido a su metabolismo hepático, por lo cual se recomienda el seguimiento de pacientes polimedcados.	9,0	7,7	86%
El tratamiento con cannabidiol (CBD) puro de grado farmacéutico junto con depresores del SNC (alcohol y algunos antidepresivos) potencian su efecto sedativo, por lo cual se recomienda no realizar actividades de vigilia, como la conducción u operar maquinaria pesada.	8,0	7,4	71%
No se recomienda el uso de cannabidiol (CBD) artesanal en el tratamiento coadyuvante de las patologías psiquiátricas.	9,0	8,0	86%

* En la segunda ronda se evaluó la seguridad específica por patología. Revisar secciones correspondientes.

Discusión

Hasta donde sabemos, este es el primer consenso publicado sobre los potenciales usos terapéuticos del CBD puro de grado farmacéutico en psiquiatría, utilizando una metodología Delphi. Los resultados presentados aquí reflejan un ejercicio de recopilación, interpretación y síntesis bibliográfica, realizado por los expertos convocados, quienes estuvieron sujetos

a los principios de integridad científica y al paso a paso de la aplicación del método Delphi. A partir del análisis de la primera y segunda ronda Delphi, se discuten las recomendaciones con mayor peso científico.

Con respecto a los trastornos relacionados con el consumo de sustancias, los expertos consideran que el CBD puro de grado farmacéutico como terapia coadyuvante:

Puede disminuir el consumo de tabaco y sus recaídas, por lo cual recomiendan su uso en pacientes

que reúnen criterios de dependencia a la nicotina durante la fase aguda del tratamiento. Lo anterior está sustentado con evidencia de una revisión de literatura, un estudio de casos y controles y un estudio con forma farmacéutica no recomendada (vaporizada)²⁷⁻²⁹. Asimismo, hubo consenso acerca de los buenos resultados terapéuticos del CBD en el manejo de síntomas de abstinencia, como el *craving*, en pacientes con historia de consumo de cannabis. Estos resultados han sido verificados en un estudio reciente, posterior al consenso, que tuvo como objetivo investigar los efectos del CBD durante la abstinencia de nicotina en humanos. Incluyó 30 participantes distribuidos aleatoriamente en dos grupos terapéuticos: uno recibió CBD en dosis de 800 mg y el otro recibió placebo. Como resultado, obtuvieron que una dosis única de CBD de 800 mg reduce la prominencia y el agrado de las señales del cigarrillo, en comparación con los participantes tratados con placebo. Estos resultados evidencian la utilidad del CBD en el tratamiento de componentes neurocognitivos, específicos del trastorno por consumo de tabaco²².

En cuanto a los trastornos relacionados con el consumo de opioides y de alcohol, los expertos consideran que los estudios disponibles no han documentado un adecuado control de la sintomatología tipo *craving* o una reducción de las recaídas, por lo cual recomiendan ampliar algunos estudios, como los ensayos clínicos aleatorizados.

En cuanto al control de síntomas del CBD de grado farmacéutico en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad, esquizofrenia, estrés postraumático e insomnio, se obtuvo disenso de los expertos. Los expertos consideran que para estas patologías existe plausibilidad biológica en algunos estudios clínicos y preclínicos que sugieren el control y la reducción de sus síntomas; por lo tanto, recomiendan ampliar los ensayos clínicos aleatorizados, con menor riesgo de sesgo, mayores tamaños de muestra y un seguimiento más extenso, que permitan evaluar el efecto real de la intervención en las diferentes patologías y que así su uso quede a criterio del médico psiquiatra o especialista tratante.

Respecto al control de síntomas del CBD puro de grado farmacéutico en el tratamiento del trastorno del espectro autista, se obtuvo consenso de los expertos indicando que no es eficaz en el control de síntomas de esta patología, debido a que los estudios son limitados y sus resultados son mixtos.

Igualmente, recomiendan realizar ensayo clínico controlado (ECC) de mayor calidad metodológica, que permitan evaluar el efecto real de la intervención en TEA.

Sobre el tópico de seguridad, los expertos concuerdan en que, a partir de los estudios disponibles, el CBD puro de grado farmacéutico ha demostrado ser una opción terapéutica coadyuvante segura para los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno de estrés postraumático, insomnio y adicciones, ya que es bien tolerado y no se han informado eventos adversos serios secundarios al tratamiento de estos pacientes. También concuerdan en que, con los estudios disponibles, el CBD puro de grado farmacéutico no ha demostrado producir efectos psicoactivos ni de adicción, por lo cual se considera que no tiene un potencial de dependencia.

Por otra parte, los expertos resaltan que se debe hacer seguimiento clínico a los pacientes psiquiátricos a quienes

se instaure terapia coadyuvante. Se sugiere realizar monitorización hepática periódica y recomendar a los pacientes no realizar actividades de vigilia cuando se coadministra con depresores del sistema nervioso central, debido a que puede potenciar el efecto sedante. El grupo de consenso también consideró que existe una necesidad clara para la realización de más investigaciones sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con CBD puro de grado farmacéutico en patologías psiquiátricas (esquizofrenia, TEA, trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad, adicciones e insomnio), mediante ensayos clínicos más extensos, rigurosamente controlados y a largo plazo.

En la actualidad, el uso de CBD puro de grado farmacéutico está indicado para el manejo de síntomas asociados a epilepsia, con una posología aprobada de 10 a 20 mg/kg/día³⁰. En los estudios realizados en los TM revisados, la posología de CBD varió ampliamente; por ejemplo, para los trastornos psicóticos y la esquizofrenia, se sugieren dosis mayores (400 a 1500 mg)^{31,32}; en trastornos de ansiedad^{27,33} y en trastorno depresivo mayor³⁴ y TCS, las dosis sugeridas son menores (50 a 600 mg)^{35,36}, por lo cual se recomienda iniciar el tratamiento con CBD de acuerdo con la consideración del médico psiquiatra o especialista tratante, teniendo en cuenta la respuesta clínica esperada e individualizando cada caso.

Los TM tienen una alta tasa de abandono de tratamiento, de recaídas y de cambios en el manejo farmacológico, lo que aunado a las importantes alteraciones a nivel social, familiar y laboral, los convierten en una importante carga para la salud pública^{37,38}. En relación con la falta de adherencia terapéutica, uno de los factores que usualmente mencionan los pacientes incluye la presencia de algunos efectos secundarios como sedación, tolerancia o síntomas de abstinencia, entre otros³⁹⁻⁴²; es por esto que se hace necesario continuar trabajando en el desarrollo de nuevos medicamentos que generen menos cambios a nivel físico y cognitivo en los pacientes y que permitan lograr una mayor adherencia en este grupo de usuarios.

En esquizofrenia, durante el primer año, 75% de los pacientes abandona el tratamiento o deben cambiar de medicamento⁴³, 50% presenta una evolución episódica y con afectación irregular, pero evidente, de su funcionamiento sociolaboral y 20% tiene un deterioro mental significativo⁴⁴. En las personas con trastorno bipolar, se reporta que 26,4% de ellas permanecen enfermas la mayor parte del año y 40,7% permanecen intermitentemente enfermas, comprometiendo el funcionamiento sociolaboral⁴⁵; en los trastornos depresivos se describe que 74% de los pacientes presenta más de un episodio, que la remisión completa no se observa en 16% de ellos y que 1% puede tener una depresión refractaria al tratamiento⁴⁶; algunos datos similares se conocen en relación con los trastornos de ansiedad⁴⁷.

Por otro lado, se considera que el trastorno por consumo de sustancias es un trastorno crónico, caracterizado por altas tasas de recaída, incluso después de meses o años de abstinencia y mucho después de que el *craving* y la abstinencia hayan disminuido⁴⁸. Así, los porcentajes de utilización del tratamiento en adolescentes llegaron a cifras tan bajas como de 1,4%⁴⁹; de igual forma, se ha observado un alto nivel de no adherencia (cercano al 60%)⁵⁰, lo que lleva a una tasa de

recaídas de 75% entre los tres y los seis meses después del tratamiento⁵¹.

No obstante, la evidencia clínica relacionada con la efectividad del CBD y de otros cannabinoides en el tratamiento de trastornos o síntomas depresivos, trastornos de ansiedad, psicosis, trastorno de estrés postraumático y trastorno de déficit de atención con hiperactividad es escasa y poco concluyente hasta el momento⁵². Algunos ensayos clínicos y estudios *in vivo* e *in vitro* realizados durante la última década⁵³⁻⁵⁶ permiten considerar esta sustancia como una opción que amerita ser estudiada y a futuro tomada en cuenta en el contexto del tratamiento de algunas enfermedades mentales, particularmente por ser una alternativa segura, que ha demostrado no generar dependencia⁵⁷ y tener eventos adversos poco frecuentes y no muy intensos, como la sedación y, especialmente, los síntomas gastrointestinales^{57,58}. Sin embargo, existe la posibilidad de que se presenten alteraciones de la función hepática, sobre todo cuando se combina el CBD con antiepilépticos como la fenitoina, el ácido valproico y el clobazam. Por esta razón, se recomienda la evaluación de la función hepática, solicitando los niveles de transaminasas al iniciar el tratamiento y en forma periódica³⁰.

Es importante tener en cuenta el efecto sedativo del CBD al prescribirlo conjuntamente con fármacos como benzodiazepinas, tranquilizantes e hipnóticos; por esta razón, no se recomienda realizar actividades de vigilia durante el tratamiento³⁰. También se debe resaltar que el CBD normalmente no es detectado en pruebas de orina para la detección del consumo de cannabis^{59,60}, debido a que estas pruebas pretenden identificar el componente psicodisléptico y de mayor metabolismo del cannabis: el THC^{61,62}. Es importante entonces tener claridad con respecto a que el tratamiento con CBD no debería dar como resultado una prueba de drogas en orina positiva, sin embargo, los productos de CBD que también contienen Δ^9 -THC pueden producir resultados de orina positivos, por lo cual se debe revisar en estos productos tanto la etiqueta y la regulación sobre el contenido permitido de THC⁶⁰, como las causas de posibles falsos positivos.

Dentro del consenso no se logró llegar a un acuerdo que permitiera realizar la recomendación de una dosis estandarizada de CBD para el tratamiento de las enfermedades psiquiátricas; esto porque aún es limitada la evidencia respecto a la efectividad de este tratamiento y a la importante variabilidad en las dosis utilizadas en los diferentes estudios. Las dosis de la evidencia analizada variaron entre los 10 mg/kg/día y los 20 mg/kg/día como tratamiento coadyuvante en el manejo de epilepsia refractaria asociada al síndrome de Dravet y de Lennox-Gastaut^{63,64}, entre los 3 mg/kg/día y los 10 mg/kg/día (200-800 mg/día) para el manejo coadyuvante de síntomas psicóticos asociados a la esquizofrenia⁵⁴ y entre los 2 mg/kg/día y los 6 mg/kg/día (150 a 450 mg/día) para los trastornos de ansiedad⁵⁵. En este punto, el grupo de expertos recomienda que el manejo con CBD de grado farmacéutico en los TM se realice únicamente bajo la supervisión de un médico especialista en psiquiatría y de acuerdo con la individualización y el estudio de cada uno de los casos, considerando distintos elementos, como los antecedentes individuales y familiares, la historia de consumo de sustancias, las interacciones

farmacológicas y el perfil de efectos secundarios, entre otros.

El desconocimiento del sistema endocannabinoide, el temor a los efectos adversos que se producen por el consumo recreativo del cannabis, la falta de guías de manejo estrictas para el uso de estos compuestos con fines medicinales y la poca evidencia clínica que soporte la efectividad para el tratamiento de condiciones físicas y mentales se convierten en una limitante para la prescripción de CBD por parte de los profesionales médicos⁵⁷. A pesar de esto, un número representativo de pacientes suele hacer uso de esta sustancia para el tratamiento de TM, recurriendo a productos elaborados artesanalmente o que no cumplen con las características de seguridad y de buenas prácticas de manufactura, incrementando el riesgo de fracaso terapéutico, de efectos adversos y de trastorno por consumo de cannabis; es por esto que se hace necesario abordar procesos académicos en torno a DCUM, de modo que aquellos pacientes en quienes el uso de CBD ha mostrado ser efectivo tengan acceso al mismo de una forma segura⁵⁷. Finalmente, el consenso de expertos recomienda crear redes de trabajo entre las sociedades científicas y psiquiátricas, que permitan recolectar datos clínicos, desarrollar estudios y crear guías, manuales, protocolos y consensos, que tengan como objetivo lograr un mayor conocimiento del potencial uso terapéutico de los cannabinoides, en particular del CBD en el tratamiento de los TM.

Existe una plausibilidad biológica en estudios clínicos y preclínicos que sugieren la efectividad del uso de CBD puro de grado farmacéutico para el control de síntomas asociados a los TM incluidos en este consenso, aunque por escasa evidencia científica ante el reducido número de estudios clínicos es indicado ampliar la estrategia de investigación.

En general, la información obtenida en la revisión bibliográfica y de la experiencia de los expertos sugiere que el CBD de grado farmacéutico es una opción terapéutica segura y con baja incidencia de efectos adversos. Es importante promover la realización de ensayos clínicos y de reportes de casos y/o publicaciones acerca de la experiencia clínica con respecto al uso del CBD en pacientes con TM y su impacto en el curso de la enfermedad. El uso del CBD en el tratamiento de los TM debe estar limitado, al menos por ahora, a médicos especialistas en psiquiatría.

Fuentes de Financiación

Ninguna

Conflicto de interés

Todos los participantes de este consenso recibieron honorarios de una empresa que comercializa un producto relacionado con el tema del consenso (Procaps S.A), sin embargo, estos honorarios no crearon conflictos de interés que pusieran en riesgo la independencia de los investigadores participantes, el patrocinador no participó en el diseño del estudio, recopilación o el análisis de los datos, ni en la realización del manuscrito.

Agradecimientos

Los autores reconocen la cooperación recibida por la Asociación Colombiana de Psiquiatría Biológica (ACPB) quien dio su aval científico al consenso, la cooperación recibida por Neurobusiness® grupo desarrollador por parte de la Dra. Carolina Munar, médica epidemióloga y la Dra. Angélica García, médica epidemióloga, en la revisión y redacción de este manuscrito, así como el apoyo dado durante todo el proceso por la empresa Procaps S.A. patrocinador.

BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Plan de acción sobre salud mental 2013-2020 [Internet] [consultado 15 Ene 2022]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/es/
- Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12:825-36, <http://dx.doi.org/10.1007/s13311-015-0387-1>.
- 2017 DALYs GBD. Collaborators HALE. Global regional national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases injuries healthy life expectancy (HALE) for 195 countries territories 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond Engl*. 2018;392(10159):1859-922, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32335-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32335-3).
- Rehm J, Shield KD. Global burden of disease and the impact of mental and addictive disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2019;21:10, <http://dx.doi.org/10.1007/s11920-019-0-0997>.
- Castaño G, Rojas L, Restrepo D. Salud mental en Colombia. Un análisis crítico. *Ces Med*. 2018;32:129-40, <http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.2.6>.
- Dakić T. Mental health burden and unmet needs for treatment: a call for justice. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2020;216:241-2, <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.2019254>.
- Ibarra-Lecue I, Pilar-Cuéllar F, Muguruza C, Florensa-Zanuy E, Díaz Á, Urigüen L, et al. The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies. *Biochem Pharmacol*. 2018;157:97-107, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2018.07.009>.
- Mandolini GM, Lazzaretti M, Pigoni A, Oldani L, Delvecchio G, Brambilla P. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: a critical overview. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2018;27:327-35, <http://dx.doi.org/10.1017/S2045796018000239>.
- Leweke FM, Mueller JK, Lange B, Fritze S, Topor CE, Koethe D, et al. Role of the endocannabinoid system in the pathophysiology of schizophrenia: Implications for pharmacological intervention. *CNS Drugs*. 2018;32:605-19, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-018-0539-z>.
- Howlett AC, Breivogel CS, Childers SR, Deadwyler SA, Hampson RE, Porrino LJ. Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*. 2004;47:345-58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.030>.
- Karniol IG, Shirakawa I, Kasinski N, Pfeferman A, Carlini EA. Cannabidiol interferes with the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*. 1974;28:172-7, [http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90129-0](http://dx.doi.org/10.1016/0014-2999(74)90129-0).
- Crippa JAS, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2011;25:121-30, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110379283>.
- Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG. Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by 9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76:245-50, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00432554>.
- Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1993;7 1.suppl:82-8, <http://dx.doi.org/10.1177/026988119300700112>.
- Zuardi AW, Teixeira NA, Karniol IC. Pharmacological interaction of the effects of delta 9-transetrahydrocannabinol and cannabidiol on serum corticosterone levels in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1984;269:12-9.
- Russo E. *Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. 1 st edition. Taylor & Francis group; 2013.
- Monti JM. Hypnoticlike effects of cannabidiol in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1977;55:263-5, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00497858>.
- Crippa JA, Guimarães FS, Campos AC, Zuardi AW. Translational investigation of the therapeutic potential of cannabidiol (CBD): Toward a New Age. *Front Immunol*. 2018;9, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.02009>.
- Zlebnik NE, Cheer JF. Beyond the CB1 Receptor: Is cannabidiol the answer for disorders of motivation? *Annu Rev Neurosci*. 2016;8:1-17, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-070815-014038>.
- World Health Organization Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting. CANNABIDIOL (CBD). Geneva; 2017.
- Ministerio de Salud y de la Protección Social. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Neviot. Expediente: 20147754. Número de registro: INVIM 2020M-0019590 [consultado 15 Ene 2022]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/454263466/Invima-Neviot#>
- Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6:e20476, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0020476>.
- Goodman LA. Snowball Sampling. *Ann Math Stat*. 1961;32:148-70, <http://dx.doi.org/10.1214/aoms/1177705148>.
- Matas A, Matas A. Diseño del formato de escalas tipo Likert: un estado de la cuestión. *Rev Electrónica Investig Educ*. 2018;20:38-47.
- Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Koseoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care*. 1986;2:53-63, <http://dx.doi.org/10.1017/s0266462300002774>.
- Titus SL. Evaluating U. S. medical schools' efforts to educate faculty researchers on research integrity and research misconduct policies and procedures. *Account Res*. 2014;21:9-25, <http://dx.doi.org/10.1080/08989621.2013.822264>.
- Hurd YL, Spriggs S, Alishayev J, Winkel G, Gurgov K, Kudrich C, et al. Cannabidiol for the reduction of cue-induced craving and anxiety in drug-abstinent individuals with heroin use disorder: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2019;176:911-22, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18101191>.
- Morgan CJA, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco

- smokers: Preliminary findings. *Addict Behav.* 2013;38:2433–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.addbeh.2013.03.011>.
29. Morgan CJ, Freeman TP, Schafer GL, Curran HV. Cannabidiol attenuates the appetitive effects of (9-Tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35:1879–85, <http://dx.doi.org/10.1038/npp.201058>.
30. FDA. Epidiolex: información de prescripción. Reference ID: 4282447; 2018.
31. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018 01;175:225–31, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
32. Bonaccorso S, Ricciardi A, Zangani C, Chiappini S, Schifano F. Cannabidiol (CBD) use in psychiatric disorders: A systematic review. *NeuroToxicology.* 2019;74:282–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuro.2019.08.002>.
33. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry.* 2019;41:9–14, <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>.
34. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, et al. Cannabidiol induces rapid and sustained antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Mol Neurobiol.* 2019;56:1070–81, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-1143-4>.
35. Solowij N, Broyd S, Greenwood L-M, van Hell H, Martellozzo D, Rueb K, et al. A randomised controlled trial of vaporised Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2019;269:17–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-019-00978-2>.
36. Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence. *Subst Abuse.* 2015;9:33–8, <http://dx.doi.org/10.4137/SART.S25081>.
37. Patel V, Chisholm D, Parikh R, Charlson FJ, Degenhardt L, Dua T, et al. Global priorities for addressing the burden of mental, neurological and substance Use disorders. En: Patel V, Chisholm D, Dua T, Laxminarayan R, Medina-Mora ME, editores. *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, (Volume 4)* [Internet]. Third Edition Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2016 [consultado 20 Ene 2022] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361949/>
38. Hennemann S, Farnsteiner S, Sander L. Internet- and mobile-based aftercare and relapse prevention in mental disorders: A systematic review and recommendations for future research. *Internet Interv.* 2018;14:1–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.invent.2018.09.001>.
39. Li Y, Wen H, Xu J, Wang D, Liu Y, Yang M. The association between medication adherence and disease stability in patients with severe mental disorders and area variation: community-based prospective study in southwest China. *Community Ment Health J.* 2020;56:322–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s10597-019-00460-2>.
40. Edgcomb JB, Zima B. Medication adherence among children and adolescents with severe mental illness: A systematic review and meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2018;28:508–20, <http://dx.doi.org/10.1089/cap.2018.0040>.
41. Hartung D, Low A, Jindai K, Mansoor D, Judge M, Mendelson A, et al. Interventions to improve pharmacological adherence among adults with psychotic spectrum disorders and bipolar disorder: A systematic review. *Psychosomatics.* 2017;58:101–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psym.2016.09.009>.
42. Vega D, Acosta FJ, Saavedra P. Testing the hypothesis of subtypes of nonadherence in schizophrenia and schizoaffective disorder: A prospective study. *World J Psychiatry.* 2020;10:260–71, <http://dx.doi.org/10.5498/wjp.v10.i11.260>.
43. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med.* 2005;353:1209–23, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa051688>.
44. Mancevski B, Rosoklija G, Kurzon M, Serafimova T, Ortakov V, Trencavska I, et al. Effects of introduction of neuroleptics on symptomatology in chronic schizophrenia inpatients. *Schizophrenia Bull.* 2005;31:495–6, <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbi024>.
45. Nolen WA, Luckenbaugh DA, Altshuler LL, Suppes T, McElroy SL, Frye MA, et al. Correlates of 1-year prospective outcome in bipolar disorder: Results from the Stanley foundation bipolar network. *Am J Psychiatry.* 2004;161:1447–54, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1447>.
46. Maletic V, Robinson M, Oakes T, Iyengar S, Ball SG, Russell J. Neurobiology of depression: an integrated view of key findings: Neurobiology of depression. *Int J Clin Pract.* 2007;61:2030–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01602.x>, 7.
47. Roy-Byrne P. Treatment-refractory anxiety; definition, risk factors, and treatment challenges. *Dialogues Clin Neurosci.* 2015;17:191–206, <http://dx.doi.org/10.31887/DCNS.2015172/proybyrne>.
48. Johnson ME, Tran DX. Factors associated with substance use disorder treatment completion: a cross-sectional analysis of justice-involved adolescents. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2020;15:92, <http://dx.doi.org/10.1186/s13011-020-00332-z>.
49. Haughwout SP, Harford TC, Castle IJP, Grant BF. Treatment utilization among adolescent substance users: findings from the 2002 to 2013 National Survey on Drug Use and Health. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40:1717–27, <http://dx.doi.org/10.1111/acer.13137>.
50. Gaudio BA, Wenzel SJ, Weinstock LM, Tezanos KM, Miller IW. Valued living and its relationship to medication adherence in patients with bipolar and comorbid substance use disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2017;205:178–81, <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000533>.
51. Appiah R. Long-term relapse prevention strategies among poly-substance users in Ghana: New insights for clinical practice. *J Ethn Subst Abuse.* 2022;21:1104–19, <http://dx.doi.org/10.1080/15332640.2020.1829237>.
52. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, et al. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2019;6:995–1010, [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30401-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30401-8).
53. McGuire P, Robson P, Cubala WJ, Vasile D, Morrison PD, Barron R, et al. Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: A multicenter randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2018;175:225–31, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>.
54. Leweke FM, Piomelli D, Pahlisch F, Muhl D, Gerth CW, Hoyer C, et al. Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2012;2:e94, <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2012.15>.
55. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, de Oliveira DCG, De Martinis BS, Kapczinski F, et al. Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology.* 2011;36:1219–26, <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2011.6>.
56. Linares IM, Zuardi AW, Pereira LC, Queiroz RH, Mechoulam R, Guimarães FS, et al. Cannabidiol presents an inverted

- U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Braz J Psychiatry*. 2019;41:9-14, <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2017-0015>.
57. Schlag AK, Baldwin DS, Barnes M, Bazire S, Coathup R, Curran HV, et al. Medical cannabis in the UK: From principle to practice. *J Psychopharmacol*. 2020;34:931-7, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881120926677>.
58. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, et al. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45:1799-806, <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-020-0667-2>.
59. Hädener M, Gelmi TJ, Martin-Fabritius M, Weinmann W, Pfäffli M. Cannabinoid concentrations in confiscated cannabis samples and in whole blood and urine after smoking CBD-rich cannabis as a tobacco substitute. *Int J Legal Med*. 2019;133:821-32, <http://dx.doi.org/10.1007/s00414-018-01994-y>.
60. Spindle TR, Cone EJ, Kuntz D, Mitchell JM, Bigelow GE, Flegel R, et al. Urinary pharmacokinetic profile of cannabinoids following administration of vaporized and oral Cannabidiol and vaporized CBD-dominant Cannabis. *J Anal Toxicol*. 2020;44:109-25, <http://dx.doi.org/10.1093/jat/bkz080>.
61. Fu S. Adulterants in Urine Drug Testing. En: *Advances in clinical chemistry* [Internet]. Elsevier; 2016. p. 123-63 [consultado 30 Dic 2020]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065242316300324>.
62. Martin GW, Wilkinson DA, Kapur BM. Validation of self-reported cannabis use by urine analysis. *Addict Behav*. 1988;13:147-50, [http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603\(88\)90004-4](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(88)90004-4).
63. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2011-20, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611618>.
64. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1888-97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>.