

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# **Papel Terapéutico del Cannabidiol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad**

**Análisis de la evidencia clínica y preclínica**

Egilea /Autor:  
**Carlota Carmona Barragán**  
Zuzendaria / Director/a:  
**Dr. Luis F. Callado**



## ÍNDICE

<b>1.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1.	<i>ANSIEDAD Y TRASTORNOS POR ANSIEDAD</i> .....	1
1.2.	<i>EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y EL CANNABIS</i> .....	2
1.3.	<i>RELACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD CON EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE</i> .....	3
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>4</b>
3.1.	<i>DISEÑO DEL ESTUDIO</i> .....	4
3.2.	<i>BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA</i> .....	4
3.2.1.	<i>Fuentes de datos</i> .....	4
3.2.2.	<i>Estrategia de búsqueda</i> .....	5
3.3.	<i>SELECCIÓN DE ESTUDIOS</i> .....	5
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>6</b>
4.1.	<i>MECANISMOS FARMACOLÓGICOS Y ESTRUCTURAS CEREBRALES IMPLICADAS EN LOS EFECTOS ANSIOLÍTICOS DEL CBD</i> .....	6
4.2.	<i>EFECTO DEL CBD EN EL PROCESAMIENTO DE LA MEMORIA</i> .....	7
4.3.	<i>ESTUDIOS PRECLÍNICOS</i> .....	9
4.4.	<i>ENSAYOS CLÍNICOS</i> .....	10
4.5.	<i>ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO</i> .....	15
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>17</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>18</b>

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ANSIEDAD Y TRASTORNOS POR ANSIEDAD**

Para la mejor comprensión del tema que se pretende abordar es importante tener claro algunos conceptos.

En primer lugar, se debe entender la diferencia entre ansiedad y los trastornos por ansiedad. La ansiedad se define como un mecanismo adaptativo natural que nos permite ponernos alerta y anticiparnos a ciertos sucesos. Un nivel de ansiedad moderada puede ayudarnos a mantenernos concentrados y afrontar los retos que tenemos por delante.

En ocasiones, sin embargo, el sistema de respuesta a la ansiedad se ve desbordado y funciona incorrectamente. Más concretamente, la ansiedad es desproporcionada con la situación e incluso, a veces, se presenta en ausencia de cualquier peligro ostensible. El sujeto se siente paralizado con un sentimiento de indefensión y puede acompañarse de un deterioro del funcionamiento psicosocial y fisiológico. Cuando la ansiedad se presenta en momentos inadecuados o es tan intensa y duradera que interfiere con las actividades normales de la persona se considera un trastorno de ansiedad (1). Se trata del motivo de consulta más frecuente en Psiquiatría y se asocia a un gran impacto socioeconómico, afectando negativamente a muchas esferas de la persona tanto sanitarias como sociales, como su productividad o sus relaciones sociales (2).

Los trastornos de ansiedad son un grupo variado de afecciones que se caracterizan por la sensación de ansiedad, y son susceptibles de tratamiento farmacológico. El paciente puede sufrir inquietud, preocupación excesiva, falta de concentración, trastornos del sueño y síntomas somáticos como tensión, sudoración o palpitaciones(1).

La incidencia de los trastornos de ansiedad en España es de aproximadamente un 13%, siendo más frecuentes en el sexo femenino y a partir de los 55 años (3).

Dentro de los trastornos de ansiedad en el DSM-V se diferencian: el trastorno por separación, el mutismo selectivo, la agorafobia, el trastorno de ansiedad social, las fobias específicas, el trastorno de pánico y el trastorno de ansiedad generalizada.

Recientemente han sido consideradas entidades independientes el trastorno de estrés post-traumático (TEPT) y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), pero están relacionados con los trastornos de ansiedad. Este tipo de trastornos tienden a ser crónicos y persistentes, más de 6 meses, y presentan altas tasas de comorbilidad con otras afecciones psiquiátricas y el abuso de sustancias(1).

Este tipo de trastornos puede ser abordado desde la farmacología, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) el tratamiento de primera línea; seguido de los Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRN) o las benzodiazepinas, para uso puntual; y desde la psicología, donde la terapia cognitivo-conductual ha sido la que ha demostrado mayor eficacia (4).

Dado que los fármacos disponibles en ocasiones pueden no ser efectivos (40%) y tener efectos secundarios indeseados, añadiendo además que la eficacia de las terapias psicológicas es a menudo, limitada o temporal, se hace necesario buscar nuevas opciones alternativas de tratamiento para esta patología (5).

## **1.2. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y EL CANNABIS**

El empleo recreativo de la planta del *Cannabis* se remonta a una tradición de miles de años. Actualmente, se sabe que en la planta *Cannabis sativa* hay más de 80 sustancias químicas llamadas cannabinoides, también conocidos como fitocannabinoides.

De estos los que tienen mayor interés y en los que se ha centrado el estudio son el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), por ser el más abundante y provocar un efecto psicoactivo y ansiogénico, y el cannabidiol (CBD), compuesto no psicoactivo que tiene potenciales propiedades antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas. Analizando estos fitocannabinoides se ubicaron sus dianas biológicas y poco a poco se fue descubriendo lo que se conoce como el Sistema Endocannabinoide; compuesto por receptores, ligandos endógenos y enzimas, biosintéticas y degradantes (6).

Nuestro organismo de forma natural produce endocannabinoides como la anandamina y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), que actúan como ligandos endógenos de los

receptores. Estos endocannabinoides, al igual que los cannabinoides sintéticos y los fitocannabinoides, actúan como ligandos de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2). Estos receptores pertenecen a la familia de receptores ligados a proteínas G.

Destacar que los receptores CB1 son el tipo de receptores, en este caso inhibitorios, más abundantes en el cerebro; localizándose en áreas relacionadas con la cognición, regulación de las emociones, comportamientos defensivos y sus respuestas fisiológicas asociadas, como el giro cingulado, córtex prefrontal, hipocampo, amígdala, y los ganglios de la base (7).

Por lo tanto, las cannabinoides actúan en áreas esenciales, pudiendo modular los circuitos neurológicos asociados a los trastornos de ansiedad (8).

El tercer componente de este sistema endocannabinoide son las enzimas que modulan la síntesis y la degradación de los ligandos endógenos, siendo la más estudiada la hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), encargada de la degradación de la anandamina (9).

### **1.3. RELACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD CON EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE**

El sistema endocannabinoide, especialmente los receptores CB1, está presente en zonas cerebrales clave en el control del estrés y la ansiedad. Este hecho sugiere como una probable vía terapéutica de los trastornos de ansiedad la modulación de estas estructuras cerebrales mediante compuestos cannabinoides (10).

También es destacable que el sistema endocannabinoide está estrechamente relacionado con la modulación de la vía Hipotálamo-Hipófisis-Glándula Adrenal (HPA) ya que los receptores CB1 están muy presentes en esta vía (11).

Se ha observado que los cannabinoides pueden provocar efectos opuestos; a dosis bajas presentan efecto ansiolítico mediado por la activación de los receptores CB1 presentes en las neuronas corticales glutamatergicas, y en dosis elevadas pueden actuar como ansiogénicos por estimulación de dichos receptores en neuronas gabaérgicas(12).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

El Cannabis es la droga ilegal más consumida en el mundo, con una prevalencia en España del 10,5% según las últimas encuestas del Ministerio de Sanidad(13).

Por otro lado, los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en nuestra sociedad y se asocian a opciones terapéuticas que en ocasiones resultan ineficaces o presentan frecuentemente efectos adversos(14).

Este trabajo se va a centrar en los estudios clínicos y preclínicos que emplean CBD para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, puesto que esta sustancia ha demostrado en numerosas ocasiones su efecto ansiolítico.

Se pretende revisar la evidencia científica existente en torno al efecto terapéutico de los cannabinoides, en concreto el CBD, en los trastornos de ansiedad para poder determinar si su consumo reduce significativamente los síntomas asociados, pudiendo plantearse como una opción terapéutica en un futuro o si, por el contrario, su consumo resulta nocivo o inocuo. Por otro lado, también se pretende describir su mecanismo de acción y dianas biológicas. Esta revisión se ha centrado especialmente en describir los hallazgos de estudios clínicos en humanos.

## **3. MATERIAL Y MÉTODO**

### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado una revisión de la bibliografía existente entorno al tratamiento de los trastornos de ansiedad con cannabinoides, en concreto el CBD consultando en las principales bases de datos.

### **3.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRAFICA**

#### **3.2.1. Fuente de datos**

La búsqueda se ha basado principalmente en los artículos de PubMed.

También se han consultado: Google Scholar y la FDA.

### 3.2.2. Estrategia de búsqueda

Se procedió a consultar la base de datos de Pubmed introduciendo en su buscador las palabras claves “anxiety disorders” AND “cannabidiol”, obteniendo un total de 160 resultados.

Para poder basar nuestro estudio en la información más actual se seleccionaron los artículos de los últimos 5 años, reduciendo el número de resultados a 122.

### 3.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Con los resultados obtenidos se procedió a seleccionar los artículos que más se ajustaban al objetivo del trabajo. Dada la riqueza de estudios preclínicos en este campo nos hemos centrado principalmente en los estudios clínicos en humanos que se han realizado hasta el momento, revisando los más destacados y escogiendo los estudios preclínicos más interesantes para complementar la información encontrada en otras revisiones sobre este tema, quedándonos finalmente con los 17 artículos que se han revisado (ver **Tabla 1**) .

3 revisiones bibliográficas, 3 estudios preclínicos en roedores , 5 ensayos clínicos aleatorizados, 4 informes de casos y 3 series de casos

Se considera que la relevancia del tema elegido radica en la elevada prevalencia de estos trastornos, en la necesidad de encontrar nuevos tratamientos y en el aumento de consumo de cannabinoides y su creciente legalización en numerosos países.

**Tabla 2. Selección de artículos.**

<b>Palabra clave PubMed</b>	<b>Anxiety Disorders</b>	<b>Anxiety Disorders AND Cannabidiol</b>	<b>+ Filtro “5 años”</b>	<b>Selección personal</b>
<b>Número resultados</b>	147.695	160	122	17

## **4. RESULTADOS**

### **4.1. MECANISMOS FARMACOLÓGICOS Y ESTRUCTURAS CEREBRALES IMPLICADAS EN LOS EFECTOS ANSIOLÍTICOS DEL CBD**

El perfil farmacológico del CBD no se conoce aun completamente. Se sabe que interacciona con varios receptores que se encuentran en localizaciones clave para regular el miedo y la ansiedad.

El CBD ha demostrado su efecto ansiolítico al administrarlo sistémicamente o infundido localmente en varias áreas cerebrales que controlan el miedo y la ansiedad.

El sistema endocannabinoide ( y dentro de él especialmente los receptores CB1) se encuentra en una posición ideal para modular la plasticidad neuronal de los circuitos de miedo y ansiedad, ya que esta muy presente en areas asociadas al procesamiento del miedo, y a la cognición, regulación de emociones, comportamientos defensivos y sus respuestas fisiológicas; entre ellas la corteza prefrontal, hipocampo, amígdala, núcleo de la estría terminalis, hipotálamo, sustancia gris periacudectal y núcleos adrenérgicos (15).

Se ha probado la implicación en los efectos ansiolíticos de estas áreas cerebrales al infundir CBD sistémica o localmente en ciertas regiones corticales prefrontales como la corteza prelímbica e infralímbica, núcleo de la estría terminalis, la sustancia gris periaqueductal y la amígdala(16).

Pese a mostrar este efecto ansiolítico al infundir CBD de forma sistémica o local, el mecanismo de acción por el que lo logra no está del todo definido.

El CBD presenta poca afinidad por los receptores cannabinoides, estimulando de forma indirecta al receptor CB1, regulador de los procesos de ansiedad, e inhibiendo la enzima FAAH y aumentando así la concentración del endocannabinoide anandamina (17). Recientemente, se ha demostrado que el CBD también impide la receptación de la anandamina al bloquear la proteína encargada de su transporte intracelular (FABP) (18).

Por otro lado, el CBD ha demostrado un efecto ansiolítico agudo dosis-dependiente. A dosis bajas o intermedias, estimula los receptores 5-HT1A de las áreas cerebrales relacionadas con la ansiedad, lo que se ha comprobado al administrar antagonistas del 5-HT1A a la par que CBD, observando la reducción del efecto ansiolítico (19).

A dosis altas el CBD estimula el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), no pareciendo que afecte de forma positiva ni negativa a la ansiedad (19) pero si observándose un efecto analgésico con su activación. Se ha comprobado en modelos animales de dolor neuropático que el tratamiento con dosis bajas de CBD (5 mg/kg/día) provoca su efecto ansiolítico mediante la activación del receptor 5-HT1A y su efecto analgésico mediado por los receptores TRPV1. También se observó que regenera la neurotransmisión serotoninérgica deteriorada en condiciones de dolor neuropático (20).

En el año 2018 se realizó un estudio cuyos resultados se contraponen a los anteriores, siendo los receptores endocannabinoides los asociados a los efectos ansiolíticos agudos provocados por el CBD, en lugar de por los receptores 5-HT1A como defienden la mayoría de los estudios realizados en esta materia. También demostró que el efecto ansiolítico del CBD se acompaña de un aumento de la neurogénesis hipocampal. Se propone que la neurogénesis desempeña un papel importante en la amortiguación de la respuesta al estrés mediante la activación del control negativo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal e influye en el proceso de formación de la memoria, siendo los receptores CB2 los que parecen ser los responsables de este efecto(21).

#### **4.2. EFECTO DEL CBD EN EL PROCESAMIENTO DE LA MEMORIA**

Para estudiar el efecto del CBD en los trastornos de ansiedad, caracterizados por una memoria de miedo fuerte y persistente, se han realizado una serie de estudios preclínicos en modelos animales y se ha podido objetivar que el CBD influye sobre el aprendizaje del miedo y su inhibición de diferentes maneras.

Para poder entender estos trastornos es importante conocer primero el proceso de *condicionamiento del miedo* en el cual un estímulo A, en principio inofensivo (un

sonido) se combina con otro estímulo aversivo B (descarga eléctrica), lo que termina provocando una consolidación de memoria de miedo, llamada asociativa o condicionada (22). Después del condicionamiento se da la consolidación de la memoria a largo plazo.

Las estructuras que participan en este proceso de formación y mantenimiento del miedo condicionado son la amígdala y el núcleo geniculado medial. Por su parte, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal se encargan de producir una respuesta conductual y el hipocampo es clave en los procesos de memoria de localización espacial (23). La administración de CBD demostró disminuir la activación de estas estructuras (16).

Otro concepto importante es el de *extinción*, consistente en la reducción del miedo por exposición repetida o prolongada al contexto condicionado por un proceso de aprendizaje inhibitorio, siendo este la base teórica de la terapia de exposición (22).

En estos procesos encontramos estrategias potenciales para intervenir en los trastornos de ansiedad, en especial las fobias y el TEPT (5).

La *reconsolidación de la memoria* es el proceso mediante el cual después de evocar o recuperar información de la memoria es necesario volver a almacenarla. Desde el momento en que la información es recuperada de la memoria hasta que se vuelve a almacenar de nuevo (se reconsolidada), los contenidos entran a una fase lábil y son susceptibles de ser alterados, siendo este un “periodo ventana” en el que se puede intervenir sobre la memoria de miedo.

Se han realizado numerosos estudios preclínicos, especialmente en roedores y se han extraído varios resultados interesantes en torno a los conceptos explicados.

Por un lado, parece que el CBD reduce la consolidación del miedo si se proporciona antes o justo después del proceso de condicionamiento, es decir, disminuye la formación del miedo asociativo. También disminuye la expresión aguda de la respuesta de miedo cuando el individuo es expuesto nuevamente (24).

El CBD interfiere en la reconsolidación de la memoria si se administra inmediatamente después de la recuperación de la memoria. Se ha demostrado que 6

horas después no tiene ningún efecto (25) y la extinción es potenciada (24), conduciendo a una reducción del miedo aprendido.

Reducir el miedo condicionado a la respuesta, interferir en la reconsolidación y mejorar la extinción son todas las estrategias potenciales para la reducción de los síntomas agudos o duraderos de los trastornos de ansiedad, especialmente en el TEPT.

Se ha demostrado que mientras la adquisición (26) y la expresión de la memoria del miedo (27) dependen de los receptores 5HT1A, la reconsolidación (28) y extinción (29) del miedo aprendido implican la activación de receptores cannabinoides.

### **4.3. ESTUDIOS PRECLÍNICOS**

Se han realizado numerosos estudios para analizar el efecto ansiolítico del CBD en modelos animales mediante pruebas conductuales.

Una de las más utilizadas para medir la ansiedad y de las primeras que se realizó fue la prueba del laberinto elevado en cruz, basándose en la aversión natural de los roedores a las zonas abiertas y elevadas. Tras la administración sistémica, el CBD produjo un efecto ansiolítico en forma de campana, indicando dicho potencial a dosis bajas- intermedias (30).

Además, utilizando esta misma prueba se demostró un efecto ansiolítico similar entre CBD y diazepam en roedores (31).

Otras pruebas realizadas que corroboran estos resultados son la de campo abierto, luz-oscuridad, exposición a depredadores o enterramiento en mármol.

Se han llevado a cabo también estudios de microinyección con CBD en roedores en las regiones cerebrales específicas asociadas a la ansiedad, como el núcleo central de la amígdala, el núcleo gris periacudectal y la estría terminal, reproduciendo los efectos ansiolíticos observados con la administración sistémica(32).

Por otra parte, se ha demostrado que el CBD carece de potencial de abuso dada su falta de efectos gratificantes (33). También tiene un perfil de seguridad favorable (34). Esto hace que el CBD sea un buen candidato terapéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la ansiedad. (5).

#### 4.4. ENSAYOS CLÍNICOS

Parece que los estudios preclínicos son alentadores, sin embargo, los estudios clínicos en humanos no son tan numerosos, aunque sus resultados, en líneas generales, indican buenos resultados en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.

Los estudios en humanos no han demostrado que el CBD presente ningún potencial de abuso o dependencia en los seres humanos según la Organización Mundial de la Salud. Como excepción un estudio con altas dosis de CBD vaporizado produjo efectos intoxicantes en algunos individuos (35).

La prueba de habla pública es una de las más utilizadas para medir el efecto ansiolítico del CBD. Una dosis única de CBD de 400 o 600 mg ha demostrado reducir significativamente los síntomas agudos de ansiedad en esta prueba (36).

En el año 2016 se realizó un informe de un caso de una niña de 10 años que sufría TEPT para evaluar la eficacia del CBD en el trastorno de ansiedad y sueño que sufría. La niña había sido tratada previamente con farmacoterapia que había resultado ineficaz y además había experimentado efectos adversos con dicho tratamiento. El CBD fue administrado en forma de aceite en cápsulas de 25 mg al acostarse y como aerosol sublingual (6-12 mg/pulverización) durante el día según los síntomas que presentase. La ansiedad de la paciente fue evaluada previamente usando SCARED, donde una puntuación superior a 25 indica un trastorno de ansiedad infantil. Nuestra paciente después de 5 meses de tratamiento con CBD, paso de tener una puntuación de 34 a 18, siendo la reducción del 47,06%. No se notificó ningún efecto adverso con el CBD en este caso. Los autores concluyeron que el aceite de CBD puede ser una opción eficaz a considerar para intentar reducir la ansiedad secundaria al TEPT(37).

S. Shannon, uno de los autores implicados en el informe del caso anterior, estudió en el año 2019 los efectos del CBD como complemento de su tratamiento habitual sobre los trastornos de ansiedad y del sueño en una población psiquiátrica. Se incluyeron 72 individuos en dicho estudio, 47 de los cuales presentaban un trastorno primario de ansiedad. La mayoría recibió una dosis de 25 mg de CBD en forma de aceite en cápsulas como mínimo durante 1 mes, aumentando esta dosis en algunos casos hasta

50-75 mg. Un individuo la aumentó gradualmente hasta 175 mg, sin presentar efectos adversos. Los niveles de ansiedad fueron medidos mediante la escala de Hamilton, siendo una puntuación superior a 25 indicador de ansiedad severa. En general, las puntuaciones tanto en la escala de ansiedad como de sueño disminuyeron durante el primer mes, siendo la respuesta descendente más sostenida en el tiempo la ligada a los síntomas de ansiedad ya que se siguió estudiando a los pacientes que lo desearon durante 3 meses. El CBD fue bien tolerado, los únicos efectos adversos reportados fueron fatiga y sedación leve, que disminuyeron durante los primeros días de administración (38).

El mismo autor de los dos estudios anteriores (S.Shannon) participó en un nuevo estudio desarrollado en la clínica Wholeness Center con el objetivo de conocer el efecto del CBD administrado durante 2 meses junto al tratamiento habitual en 11 pacientes diagnosticados de TEPT. No fue criterio de exclusión presentar otras comorbilidades psiquiátricas. 4 individuos recibieron CBD sólo en forma de capsulas de 25 mg de aceite de CBD, 1 individuo sólo en forma de pulverizaciones sublinguales (1,5 mg CBD/ pulverización) y 6 individuos ambas formas simultáneamente a lo largo del estudio. Las dosis variaron, siendo la mediana de la dosis total inicial de CBD 33,18 mg, aumentando progresivamente hasta 48,64 mg al cabo de las 8 semanas de intervención. Para evaluar los cambios se empleó la escala PCL-5, con punto de corte de 33 para ser admitidos en el estudio. Se realizó el cuestionario PCL-5 antes de iniciar el tratamiento con CBD, a las 4 semanas y a las 8 semanas. La mayoría de los pacientes incluidos mostraron una disminución sostenida a lo largo del estudio en las puntuaciones, siendo la media inicial de 51,82 y la final al cabo de 4 semanas de 37,14, siendo una reducción del 28%. Se debe tener en cuenta que la mayoría de los participantes (n=8) eran mujeres. Se observó un hallazgo inesperado al mostrar varios pacientes una mejoría subjetiva en las pesadillas relacionadas con los síntomas del TEPT al iniciar el tratamiento con CBD. En general, el CBD fue bien tolerado. Algunos pacientes sintieron fatiga y/o malestar general, pero ninguno tuvo que suspender el tratamiento a causa de los efectos secundarios (39).

Otro grupo realizó un estudio doble ciego randomizado con administración de CBD en 37 adolescentes de entre 18-19 años con trastorno de ansiedad social, que no habían sido sometidos a ninguna terapia con anterioridad, ni psicológica ni farmacológica. Los participantes no presentaban ningún otro diagnóstico comórbido de trastorno de ansiedad o del estado del ánimo. La intervención consistió en administrar cápsulas de aceite diariamente durante 4 semanas. Los 17 participantes del grupo CBD recibieron 300 mg de aceite de CBD y los 20 participantes del grupo placebo, aceite de oliva. Para medir la ansiedad se empleó la escala FNE durante las 3 semanas previas al tratamiento y tras las 4 semanas de intervención. Las puntuaciones obtenidas determinaron una mejoría de los síntomas, evidenciándose el efecto ansiolítico del CBD. Se realizó un seguimiento de los individuos con una visita semanal durante 6 meses para comprobar la estabilidad en el tiempo de los efectos observados y la posible aparición de efectos secundarios, determinando una mayor propensión en los participantes del grupo CBD a buscar ayuda con otros tratamientos (40).

En otro estudio doble ciego aleatorizado se pretendía comprobar el efecto ansiolítico del CBD a dosis crecientes y sus posibles efectos adversos. 57 hombres sanos, sin ningún diagnóstico de trastorno de ansiedad, fueron asignados aleatoriamente a 4 grupos de 14 participantes. Según el grupo, se administró CBD a dosis de 150 mg, 300 mg o 600 mg, o placebo. Se utilizó la prueba de habla pública para evaluar la variación de los niveles de ansiedad. La escala VAMS fue utilizada para medir los niveles de ansiedad y los efectos sedantes y sus puntuaciones se registraron al inicio, antes, durante y después del discurso. Al comparar las puntuaciones en los distintos grupos se determinó que la dosis de CBD de 300 mg fue más efectiva sobre las manifestaciones de la ansiedad que la de 150 mg, 600 mg o el placebo, demostrándose un mayor efecto ansiolítico con dosis intermedias y dando lugar a una curva de dosis-respuesta en forma de U-invertida, que ya se describió en un estudio anterior en 2017 (41,42).

También basándose en esta prueba de habla pública para probar el efecto ansiolítico del CBD se realizó un ensayo clínico doble ciego aleatorizado con 24 individuos que sufrían la enfermedad de Parkinson. Basándose en un estudio realizado anteriormente

en el que se observó una mejoría significativa en la calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Parkinson tras recibir tratamiento 300 mg de CBD (43) y teniendo en cuenta que la prevalencia de trastornos de ansiedad puede afectar hasta al 31% de estos enfermos (44), se planteó este nuevo estudio para evaluar los efectos agudos de una dosis de 300 mg de CBD en las escalas de ansiedad VAMS y las diferencias en la amplitud del temblor presentado. La prueba de habla pública se realizó en dos ocasiones con un intervalo de 15 días entre ambas y recibiendo la misma sustancia (CBD o placebo) según el grupo asignado. En el grupo CBD los valores para la ansiedad fueron menores y se produjo una disminución de la amplitud del temblor (45).

En estudios anteriores se ha demostrado que el TEPT modula la respuesta del eje Hipotálamo-Hipófisis-Glándula Adrenal (HHA). El fenómeno del alba se caracteriza por un pico de liberación de hormonas al despertar, entre ellas el cortisol, que permite evaluar la actividad del eje HHA. En pacientes con TEPT se observa una disminución en este pico de cortisol, pudiendo usar la medición de cortisol salival para comprobar la supresión del eje HHA (11).

Por otro lado, los resultados de un metaanálisis indican que el 36% de las personas sexualmente abusadas desarrollarán un TEPT (46). Basándose en estos datos, se propuso a una superviviente de 15 años que sufrió abusos sexuales la administración de CBD 300 mg diario en cápsulas durante una semana para evaluar la posible interferencia en la implantación del TEPT mediante la medición del cortisol salival al acostarse y al despertarse los días 3, 16, 60 y 180 tras el evento traumático. Según la evaluación inicial no presentaba ninguna otra comorbilidad psiquiátrica.

Se realizó una prueba de comportamiento los días 2 (inicio CBD) y 16 (después de recibir CBD), que incluía una rememoración del evento, para provocar síntomas y respuestas fisiológicas en pacientes con TEPT. Antes y después de la prueba, se registraron las puntuaciones para ansiedad con las escalas VAMS y STAI-S. En el día 2, tras la prueba de conducta, las puntuaciones se vieron aumentadas. Una dosis única inicial no fue suficiente para prevenir el aumento de ansiedad con la prueba. Pero este efecto no se reprodujo en la prueba de comportamiento realizada tras 1 semana de

administración de CBD, las puntuaciones permanecieron estables antes y después. Esto podría indicar una posible interferencia del CBD en la reconsolidación de la memoria del evento traumático. Sin embargo, no fue suficiente para impedir el establecimiento del TEPT, ya que el individuo cumplió los criterios para este diagnóstico el día 60 tras el evento traumático. Se comprobó que el pico de cortisol salival al despertar había sido suprimido en las mediciones tomadas los días 60 y 180, corroborando los resultados de estudios anteriores (47).

En un adolescente de 16 años que sufría depresión, fobia social, trastorno de personalidad narcisista y abuso de múltiples sustancias (cannabis, MDMA, cocaína, éxtasis) y en el que había fracasado el tratamiento convencional con antidepresivos (sertralina) durante más de seis meses se probó la administración de CBD como opción terapéutica alternativa. Las dosis fueron inicialmente de 100 mg y fueron aumentando progresivamente durante los 2 meses que duró el estudio hasta 600 mg dada la buena tolerancia que mostraba el paciente.

Los síntomas de ansiedad y depresión fueron evaluados antes de iniciar la terapia con CBD, a las 4 y a las 8 semanas, observándose una mejoría significativa. A las 3 semanas de iniciar el tratamiento con CBD el paciente suspendió de forma abrupta la toma de sertralina y el consumo de drogas ilegales, sin observar síntomas de abstinencia, ni cambios en el estado de ánimo(48).

Un nuevo ensayo clínico doble ciego aleatorizado estudió el efecto ansiolítico agudo y antipsicótico de CBD 600mg en un grupo de 32 voluntarios sanos con altos rasgos paranoides. Para provocar efectos paranoides y ansiogénicos, se sometió a los participantes a un escenario de realidad virtual 3D y se registraron los efectos mediante escalas para ansiedad y medidas fisiológicas como el cortisol salival, la frecuencia cardíaca y la presión arterial. No se mostró ningún efecto beneficioso en los voluntarios del grupo tratado con CBD, incluso se observó una tendencia a aumentar la ansiedad. Los autores hipotetizan que dicho resultado quizás se deba a la elevada dosis de CBD administrada (49).

Un varón de 20 años que sufría trastorno de ansiedad social grave, trastorno depresivo mayor, insomnio crónico y síntomas psicóticos atenuados; que había tenido una

respuesta insatisfactoria al tratamiento convencional con antidepresivos (mirtazapina 30 mg) y terapia cognitivo conductual durante 4 meses sumó CBD a su tratamiento habitual. La dosis de CBD fue progresivamente aumentando desde 200 mg/ día inicialmente hasta 800 mg/día al cabo de 8 semanas dada la buena tolerancia del sujeto y en búsqueda del efecto clínico óptimo. Después de 6 meses de terapia conjunta, mejoró la gravedad de su trastorno de ansiedad social, la calidad del sueño y desaparecieron los síntomas psicóticos, no ocurriendo lo mismo con los síntomas depresivos. No fue comunicado ningún efecto secundario (50).

Un nuevo estudio quiso evaluar el efecto de las diferentes variedades de Cannabis inhalado en individuos diagnosticados con Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) mediante un ensayo clínico doble ciego aleatorizado y controlado con placebo. Los 12 participantes fueron asignados a 3 grupos (cigarrillo con mayor concentración de THC, mayor concentración de CBD o placebo) y se realizaron 3 sesiones (1 por semana) administrándose un producto distinto en cada una. Los resultados obtenidos mostraron una mayor reducción de la ansiedad y los síntomas del TOC en los individuos del grupo placebo, en comparación con THC y CBD. THC, como era esperable, aumentó las variables fisiológicas como frecuencia cardiaca, presión arterial y mostró más efectos intoxicantes (51).

#### **4.5. ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO**

Varios ensayos clínicos en curso están investigando los efectos del CBD como un tratamiento potencial para los trastornos de ansiedad.

Un estudio en fase 3 está evaluando la eficacia de administrar cápsulas diarias de 200 a 800 mg de aceite de CBD durante 8 semanas en el tratamiento de 50 individuos (estimado) diagnosticados de trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, trastorno de pánico o agorafobia, empleando un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03549819>). Otro ensayo clínico abierto de fase 2 está examinando actualmente los efectos de una administración sublingual de 1 ml de una tintura de CBD (10 mg/ml de CBD) tres veces al día durante 4 semanas (dosis total 300 mg CBD) junto a la medicación habitual, en 16 participantes

diagnosticados de trastornos de ansiedad. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548559>).

Uno de los estudios en desarrollo tuvo que ser detenido en fase 2 a causa de la pandemia y pretende evaluar la eficacia del tratamiento en individuos diagnosticados con trastornos de ansiedad mediante la administración de 2 a 4 capsulas de 25 mg de CBD al día durante 12 semanas (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04267679>).

Otro estudio doble ciego en fase 2 evalúa el impacto de aceite de CBD administrado sublingualmente dos veces al día en 52 participantes escogidos por sus síntomas de ansiedad durante 6 semanas que primeramente han superado una fase de 6 semanas de estudio abierto. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04286594>).

Futuros ensayos clínicos están justificados para examinar los efectos del CBD en otros trastornos de ansiedad.

## **5. DISCUSIÓN**

El Cannabidiol ha sido estudiado por su poder ansiolítico como posible tratamiento en los trastornos de ansiedad.

Los estudios para determinar los mecanismos biológicos por los cuales el CBD ejerce un efecto ansiolítico a dosis bajas e intermedias en modelos experimentales parecen indicar que se debe a la activación de los receptores 5HTA1 (19), provocando una menor respuesta aguda de miedo ante una nueva exposición y alterando también el proceso de consolidación de memoria asociativa (24).

Dada la poca afinidad que presenta el CBD por los receptores cannabinoides, su efecto sobre el sistema endocannabinoide parece deberse a una estimulación indirecta al aumentar la concentración de anandamina bloqueando su metabolismo por la enzima FAAH y su recaptación (17).

Los receptores cannabinoides son los encargados de interferir en la reconsolidación de la memoria, aumentar la extinción y modular la plasticidad sináptica a largo plazo (25). Se ha comprobado la veracidad de dichas afirmaciones empleando antagonistas de estos receptores.

El CBD se puede administrar a través de diferentes vías, cápsulas, pulverización o inhalado. Han sido estas las formas estudiadas en los estudios repasados, aunque faltan estudios que comparen las diferencias existentes en cuanto a biodisponibilidad se refiere.

Sobre los resultados de los estudios en humanos publicados hasta la fecha, estos parecen demostrar el potencial ansiolítico del CBD como terapia alternativa pero los resultados deben interpretarse con cautela dadas sus limitaciones. Los estudios se han centrado principalmente en el TEPT, trastorno de fobia social o pacientes sanos. Por ello, determinar la eficacia del CBD en otros trastornos de ansiedad es necesario.

Por otro lado, la mayor parte de los estudios en modelos animales y humanos han sido llevados a cabo en hombres adultos, solo hay un informe de una niña. Se consideran necesarios estudios en mujeres y una horquilla más amplia de edad, pues existe una brecha de conocimiento sobre la eficacia del CBD según el sexo y la edad.

## **6. CONCLUSIONES**

En términos generales, la evidencia clínica y preclínica apoya el papel ansiolítico del CBD como posible vía de tratamiento alternativo para los trastornos de ansiedad.

La evidencia preliminar en ensayos clínicos en humanos sugiere un efecto ansiolítico del CBD. Además, el CBD ha demostrado ampliamente un buen perfil de seguridad y tolerancia. No muestra ningún potencial de abuso o dependencia. Por ello, el CBD podría combinarse con terapias psicológicas existentes al aumentar la extinción e interferir en la reconsolidación de la memoria de miedo.

Los inhibidores de FAAH pueden ser también una potencial opción terapéutica a tener en cuenta, al elevar los niveles de anandamina.

Aunque los hallazgos son prometedores, es necesaria investigación futura para aclarar las dianas farmacológicas por las que el CBD ejerce su efecto ansiolítico. También es necesario realizar ensayos clínicos con mayor tamaño muestral, que incluyan grupos control con placebo y establezcan una relación dosis-respuesta entre los niveles

plasmáticos de CBD y las evaluaciones de los síntomas de ansiedad para conocer cuales son las vías de administración y dosis óptimas del CBD.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Edition, F. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. *Am Psychiatric Assoc*, 21.
2. Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327.
3. Haro, J. M., Palacín, C., Vilagut, G., Martínez, M., Bernal, M., Luque, I., ... & Alonso, J. (2006). Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Medicina clínica*, 126(12), 445-451.
4. Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E., & Schiffman, J. (2013). Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Pharmacy and Therapeutics*, 38(1), 30.
5. Papagianni, E. P., & Stevenson, C. W. (2019). Cannabinoid regulation of fear and anxiety: an update. *Current psychiatry reports*, 21(6), 1-10.
6. Millán-Guerrero, R. O., & Isais-Millán, S. (2019). Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gaceta medica de Mexico*, 155(5), 508-512.
7. Mackie, K. (2005). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Cannabinoids*, 299-325.
8. Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317-331.
9. Ligresti, A., De Petrocellis, L., & Di Marzo, V. (2016). From phytocannabinoids to cannabinoid receptors and endocannabinoids: pleiotropic physiological and pathological roles through complex pharmacology. *Physiological reviews*, 96(4), 1593-1659.
10. Hillard, C. J., Weinlander, K. M., & Stuhr, K. L. (2012). Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence. *Neuroscience*, 204, 207-229.

11. Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., & Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(2), 209-215.
12. Lutz, B., Marsicano, G., Maldonado, R., & Hillard, C. J. (2015). The endocannabinoid system in guarding against fear, anxiety and stress. *Nature Reviews Neuroscience*, *16*(12), 705-718.
13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Gabinete de Prensa - Notas de Prensa. (2021). Retrieved 9 April 2021, from <https://www.msbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5165>
14. Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K. J. (2015). Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders. *Pharmacology & therapeutics*, *149*, 150-190.
15. Lee, J. L., Bertoglio, L. J., Guimarães, F. S., & Stevenson, C. W. (2017). Cannabidiol regulation of emotion and emotional memory processing: relevance for treating anxiety-related and substance abuse disorders. *British journal of pharmacology*, *174*(19), 3242-3256.
16. Todd, S. M., & Arnold, J. C. (2016). Neural correlates of interactions between cannabidiol and  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis. *British journal of pharmacology*, *173*(1), 53-65.
17. Patel, S., & Hillard, C. J. (2006). Pharmacological evaluation of cannabinoid receptor ligands in a mouse model of anxiety: further evidence for an anxiolytic role for endogenous cannabinoid signaling. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *318*(1), 304-311.
18. Elmes, M. W., Kaczocha, M., Berger, W. T., Leung, K., Ralph, B. P., Wang, L., ... & Deutsch, D. G. (2015). Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *Journal of Biological Chemistry*, *290*(14), 8711-8721.
19. Campos, A. C., & Guimarães, F. S. (2008). Involvement of 5HT1A receptors in the anxiolytic-like effects of cannabidiol injected into the dorsolateral periaqueductal gray of rats. *Psychopharmacology*, *199*(2), 223-230.

20. De Gregorio, D., McLaughlin, R. J., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., Enns, J., Lopez-Canul, M., ... & Gobbi, G. (2019). Cannabidiol modulates serotonergic transmission and reverses both allodynia and anxiety-like behavior in a model of neuropathic pain. *Pain, 160*(1), 136.
21. Fogaça, M. V., Campos, A. C., Coelho, L. D., Duman, R. S., & Guimarães, F. S. (2018). The anxiolytic effects of cannabidiol in chronically stressed mice are mediated by the endocannabinoid system: role of neurogenesis and dendritic remodeling. *Neuropharmacology, 135*, 22-33.
22. Lee, J. L., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An update on memory reconsolidation updating. *Trends in cognitive sciences, 21*(7), 531-545.
23. Antoniadis, E. A., & McDonald, R. J. (2000). Amygdala, hippocampus and discriminative fear conditioning to context. *Behavioural brain research, 108*(1), 1-19.
24. Russo, E., & Guy, G. W. (2006). A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Medical hypotheses, 66*(2), 234-246.
25. Gazarini, L., Stern, C. A., Piornedo, R. R., Takahashi, R. N., & Bertoglio, L. J. (2015). PTSD-like memory generated through enhanced noradrenergic activity is mitigated by a dual step pharmacological intervention targeting its reconsolidation. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 18*(1).
26. Norris, C., Loureiro, M., Kramar, C., Zunder, J., Renard, J., Rushlow, W., & Laviolette, S. R. (2016). Cannabidiol modulates fear memory formation through interactions with serotonergic transmission in the mesolimbic system. *Neuropsychopharmacology, 41*(12), 2839-2850.
27. Marinho, A. L. Z., Vila-Verde, C., Fogaça, M. V., & Guimarães, F. S. (2015). Effects of intra-infralimbic prefrontal cortex injections of cannabidiol in the modulation of emotional behaviors in rats: contribution of 5HT1A receptors and stressful experiences. *Behavioural brain research, 286*, 49-56.
28. Stern, C. A., Gazarmi, L., Vanvossen, A. C., Zuardi, A. W., Guimarães, F. S., Takahashi, R. N., & Bertoglio, L. J. (2014). P. 1. j. 006 Involvement of the

- prelimbic cortex in the disruptive effect of cannabidiol on fear memory reconsolidation. *European Neuropsychopharmacology*, (24), S322.
29. Do Monte, F. H., Souza, R. R., Bitencourt, R. M., Kroon, J. A., & Takahashi, R. N. (2013). Infusion of cannabidiol into infralimbic cortex facilitates fear extinction via CB1 receptors. *Behavioural brain research*, 250, 23-27.
  30. 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.
  31. Onaivi, E. S., Green, M. R., & Martin, B. R. (1990). Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253(3), 1002-1009.
  32. Blessing, E. M., Steenkamp, M. M., Manzanares, J., & Marmar, C. R. (2015). Cannabidiol as a potential treatment for anxiety disorders. *Neurotherapeutics*, 12(4), 825-836.
  33. Katsidoni, V., Anagnostou, I., & Panagis, G. (2013). Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus. *Addiction biology*, 18(2), 286-296..
  34. Iffland, K., & Grotenhermen, F. (2017). An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research*, 2(1), 139-154.
  35. Solowij, N., Broyd, S., Greenwood, L. M., van Hell, H., Martellozzo, D., Rueb, K., ... & Croft, R. (2019). A randomised controlled trial of vaporised  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination in frequent and infrequent cannabis users: acute intoxication effects. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 269(1), 17-35.
  36. Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., De Oliveira, D. C. G., De Martinis, B. S., Kapczinski, F., ... & Crippa, J. A. S. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naive social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219-1226.

37. Shannon, S., & Opila-Lehman, J. (2016). Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder: a case report. *The Permanente Journal*, 20(4).
38. Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series. *The Permanente Journal*, 23.
39. Elms, L., Shannon, S., Hughes, S., & Lewis, N. (2019). Cannabidiol in the treatment of post-traumatic stress disorder: a case series. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 25(4), 392-397.
40. Masataka, N. (2019). Anxiolytic effects of repeated cannabidiol treatment in teenagers with social anxiety disorders. *Frontiers in psychology*, 10, 2466.
41. Linares, I. M., Zuardi, A. W., Pereira, L. C., Queiroz, R. H., Mechoulam, R., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. (2019). Cannabidiol presents an inverted U-shaped dose-response curve in a simulated public speaking test. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 41(1), 9-14.
42. Zuardi, A. W., Rodrigues, N. P., Silva, A. L., Bernardo, S. A., Hallak, J. E., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. (2017). Inverted U-shaped dose-response curve of the anxiolytic effect of cannabidiol during public speaking in real life. *Frontiers in pharmacology*, 8, 259.
43. Chagas, M. H. N., Zuardi, A. W., Tumas, V., Pena-Pereira, M. A., Sobreira, E. T., Bergamaschi, M. M., ... & Crippa, J. A. S. (2014). Effects of cannabidiol in the treatment of patients with Parkinson's disease: an exploratory double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 1088-1098.
44. Broen, M. P., Narayan, N. E., Kuijf, M. L., Dissanayaka, N. N., & Leentjens, A. F. (2016). Prevalence of anxiety in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Movement Disorders*, 31(8), 1125-1133.
45. Faria, S. M., de Moraes Fabrício, D., Tumas, V., Castro, P. C., Ponti, M. A., Hallak, J. E., ... & Chagas, M. H. N. (2020). Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 189-196.

46. Dworkin, E. R. (2020). Risk for mental disorders associated with sexual assault: A meta-analysis. *Trauma, Violence, & Abuse, 21*(5), 1011-1028.
47. Bolsoni, L. M., da Silva, T. D. A., Quintana, S. M., de Castro, M., Crippa, J. A., & Zuardi, A. W. (2019). Changes in Cortisol Awakening Response Before and After Development of Posttraumatic Stress Disorder, Which Cannot be Avoided with Use of Cannabidiol: A Case Report. *The Permanente Journal, 23*.
48. Laczkovics, C., Kothgassner, O. D., Felnhofer, A., & Klier, C. M. (2020). Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *neuropsychiatrie, 1-4*.
49. Hundal, H., Lister, R., Evans, N., Antley, A., Englund, A., Murray, R. M., ... & Morrison, P. D. (2018). The effects of cannabidiol on persecutory ideation and anxiety in a high trait paranoid group. *Journal of Psychopharmacology, 32*(3), 276-282.
50. Berger, M., Li, E., & Amminger, G. P. (2020). Treatment of social anxiety disorder and attenuated psychotic symptoms with cannabidiol. *BMJ Case Reports CP, 13*(10), e235307.
51. Kayser, R. R., Haney, M., Raskin, M., Arout, C., & Simpson, H. B. (2020). Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. *Depression and anxiety, 37*(8), 801-811.

