



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

FARMACOLOGÍA  
DE LA INTERACCIÓN  
DEL TETRAHIDROCANNABINOL  
Y CANNABIDIOL  
EN VOLUNTARIOS SANOS

FRANCESC PLA JUNCÀ

BARCELONA 2022

---

**Universitat Autònoma de Barcelona**

Departamento de Farmacología, Terapéutica y Toxicología

**UAB** Universitat Autònoma  
de Barcelona

FARMACOLOGIA DE LA INTERACCIÓ  
DEL TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIDIOL  
EN VOLUNTARIOS SANOS

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA,  
TERAPÉUTICA Y TOXICOLOGÍA.

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA  
BARCELONA, ENERO DE 2022

DOCTORANDO

Francesc Pla Juncà

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Marta Valle Cano

**UAB** Universitat Autònoma  
de Barcelona



---

FRANCESC PLA JUNCA

---

DRA. MARTA VALLE CANO

La Dra. Marta Valle Cano, directora científica del departamento de Farmacología clínica, modelado y simulación de Parexel, y miembro del doctorado de farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona

Certifica

Que el trabajo científico y la memoria de la tesis doctoral con el título “Farmacología de la interacción del tetrahidrocannabinol y cannabidiol en voluntarios sanos” ha sido realizada por Francesc Pla Juncà bajo su supervisión y la misma reúne los requisitos para ser defendida delante de un tribunal y optar por el grado de Doctor en Farmacología.

Y para que así conste a los efectos oportunos, queda constancia del presente documento firmado en Barcelona, Enero de 2022.

Dra. Marta Valle Cano

A Silvia, a Joana y al pequeño que está por llegar,  
las pequeñas grandes revoluciones de nuestra familia.

A mis abuelas y abuelos,  
por estar tan presentes en la distancia.

A mi familia.

“It always seems impossible until it is done”

# AGRADECIMIENTOS

---

Quiero agradecer a mi familia su incesante ayuda y paciencia y por creer en mí incluso en los momentos más difíciles. A mi directora de tesis Marta Valle, que me dio la oportunidad de conseguir mis objetivos y me enseñó a crecer profesionalmente. A Héctor Pardo, por sus inestimables consejos que me han permitido crecer como persona y como profesional. A Luis Quintairos, por nuestras tardes de desconexión, por sacar una sonrisa a esta tesis y, sobre todo, por su gran amistad. A Anna Puigdemont, por ayudarme a dar mis primeros pasos hacia el doctorado y por haberme transmitido su confianza en todo momento. A todos mis compañeros de trabajo y del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con quien he podido contar en incontables ocasiones y que me han animado a conseguir mis objetivos. A todas mis amistades, por estar siempre ahí a pesar de mi intermitente ausencia y por su comprensión. A todos los doctores que han dedicado parte de su tiempo a valorar mi tesis y a aconsejarme cómo crecer profesionalmente.

A todas las personas que han estado a mi lado desde el principio, a las que se han incorporado, y a las que siempre llevaré conmigo. Gracias.

# ABREVIATURAS

---

11-OH-THC	11-hidroxitetrahidrocannabinol
2-AG	2-arachidonilglicerol
5-HT	2-hidroxi-triptamina
7-OH-CBD	7-hidroxi cannabidiol
A	Anfetamínico
AA	Ácido araquidónico
ABC	ATP-binding cassette
ACTH	Adenocorticotropic hormone
AEA	Anandamida
ARCI	Addiction Research Centre Inventory
AUC	Area Under the Curve
AUEC	Area Under the Effect Curve
BG	Benzedrine Group
CBD	Cannabidiol
$C_{max}$	Concentración máxima
$C_{rec}$	Concentración plasmática en el momento de recuerdo
$C_{reconoc}$	Concentración plasmática en el momento de reconocimiento
DMT	Dimetiltriptamina
DRM	Paradigma Deese-Roediger-McDermott
EAV	Escalas analógicas visuales
EM	Esclerosis múltiple



EMA	European Medicines Agency
$E_{\max}$	Efecto máximo
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FC	Frecuencia cardíaca
FDA	Food and Drug Administration
FM	Falsas memorias
GABA	Gamma-Aminobutiric acid
GDP	Guanosine diphosphate
GPCR	G protein-coupled receptor
GRK	G protein-coupled receptor kinase
GTP	Guanosine triphosphate
HPA	Hipotalámico-pituitario-adrenal
HPLC	High-performance liquid chromatography
HRS	Hallucinogen Rating Scale
LSD	Dietilamida del Ácido Lisérgico
LTD	Long-term depression
MA	Marihuana
MAGL	Monoacilglicerol lipase
MBG	Morphine-Benzedrine Group
MV	Memoria verdadera
nAChRs	Receptor de acetilcolina de tipo nicotínico
NAE	N-aciletanolamina
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica

PCAG	Pentobarbital-Clorpromazina-Alcohol Group
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PSI	Psychotomimetic States Inventory
Receptor CB1	Receptor cannabinoide CB1
Receptor CB2	Receptor cannabinoide CB2
SEC	Sistema Endocannabinoide
SNC	Sistema Nervioso Central
STAI	Stait-Trait Anxiety Inventory
STD	Short-term depression
THC	Tetrahidrocannabinol
THC-COOH	11-nor-9-carboxi-tetrahidrocannabinol
$T_{max}$	Tiempo a alcanzar la concentración máxima
TRPM8	Receptores de potencial transitorio M8
TRPV1	Receptores de potencial transitorio V1
$V_{d_{ss}}$	Volumen de distribución en estado estacionario
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

# ÍNDICE

---

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	4
1. EL CANNABIS .....	5
2. HISTORIA DEL CANNABIS.....	6
2.1. EL CANNABIS EN EUROPA.....	9
2.2. EL AUGE DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE EL CANNABIS.....	10
3. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE .....	11
3.1. RECEPTORES CANNABINOIDES Y NO CANNABINOIDES.....	11
3.1.1. RECEPTOR CANNABINOIDE CB1.....	12
3.1.2. RECEPTOR CANNABINOIDE CB2.....	14
3.1.3. RECEPTORES NO CANNABINOIDES.....	14
3.2. ENDOCANNABINOIDES.....	15
3.3. DESENSIBILIZACIÓN .....	16
4. TETRAHIDROCANNABINOL.....	17
4.1. FARMACOCINÉTICA.....	18
4.1.1. ABSORCIÓN .....	18
4.1.2. ABSORCIÓN SUBLINGUAL .....	19
4.1.3. DISTRIBUCIÓN.....	23
4.1.4. METABOLISMO.....	24
4.1.5. ELIMINACIÓN .....	24
4.2. FARMACODINAMIA.....	26
4.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN .....	26
4.2.2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS.....	26
4.2.2.1. EFECTO ANTIEMÉTICO.....	26
4.2.2.2. EFECTO OREXIGÉNICO.....	27
4.2.2.3. EFECTO ANTIESPASMÓDICO .....	27
4.2.2.4. EFECTO ANALGÉSICO .....	28
4.2.2.5. EFECTO ANSIOLÍTICO .....	29
4.2.2.6. EFECTOS SUBJETIVOS .....	30
4.2.2.7. EFECTOS PSICOTOMIMÉTICOS .....	31
4.2.2.8. EFECTOS COGNITIVOS.....	31

4.2.2.9.	EFFECTOS CARDIOVASCULARES .....	32
4.2.3.	EFFECTOS TERAPÉUTICOS APROBADOS .....	33
5.	CANNABIDIOL .....	34
5.1.	FARMACOCINÉTICA.....	34
5.1.1.	ABSORCIÓN .....	34
5.1.2.	ABSORCIÓN SUBLINGUAL .....	35
5.1.3.	DISTRIBUCIÓN.....	38
5.1.4.	METABOLISMO.....	38
5.1.5.	ELIMINACIÓN .....	38
5.2.	FARMACODINAMIA.....	39
5.2.1.	MECANISMO DE ACCIÓN .....	39
5.2.2.	EFFECTOS FARMACOLÓGICOS.....	39
5.2.2.1.	EFFECTO ANTIEPILÉPTICO .....	39
5.2.2.2.	EFFECTO ANSIOLÍTICO .....	40
5.2.2.3.	EFFECTO ANTIPSICÓTICO .....	40
5.2.2.4.	EFFECTO ANTIESPASMÓDICO .....	41
5.2.2.5.	EFFECTOS NO DESEADOS .....	41
5.2.3.	EFFECTOS PROTECTORES FRENTE A THC .....	42
5.2.4.	EFFECTOS TERAPÉUTICOS APROBADOS .....	44
6.	INTERACCIÓN ENTRE THC Y CBD.....	44
6.1.	INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA.....	44
6.2.	INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA .....	45
	HIPÓTESIS.....	47
	OBJETIVOS.....	49
1.	SELECCIÓN DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y LA DOSIS .....	52
2.	SUJETOS .....	52
2.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	53
2.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	54
3.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	54
4.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	55
4.1.	EXPLORACIÓN PREVIA.....	55
4.2.	PROCEDIMIENTO .....	56
5.	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	56
5.1.	EFFECTOS SUBJETIVOS .....	56
5.1.1.	ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES.....	56
5.1.2.	CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME.....	57

5.1.2.1.	ESCALA DE PUNTUACIÓN DE ALUCINÓGENOS.....	58
5.1.2.2.	INVENTARIO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE ADICCIONES.....	58
5.1.2.3.	INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO.....	59
5.1.2.4.	INVENTARIO DE ESTADO PSICOTOMIMÉTICO.....	59
5.2.	CONSTANTES VITALES Y TEMPERATURA.....	60
5.3.	EFFECTOS COGNITIVOS.....	60
5.3.1.	PARADIGMA DE DEESE-ROEDIGER-MCDERMOTT.....	60
5.4.	EVALUACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA.....	62
5.5.	ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	64
5.6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	66
5.6.1.	MEDIDAS DE SERIES TEMPORALES.....	66
5.6.2.	MEDIDAS PUNTUALES.....	67
5.6.3.	CORRELACIONES.....	68
5.6.4.	CORRECCIONES Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS.....	68
	RESULTADOS.....	69
1.	DATOS DEMOGRÁFICOS.....	70
2.	EFFECTOS SUBJETIVOS.....	70
2.1.	ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES.....	70
2.2.	CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME.....	75
2.2.1.	ESCALA DE PUNTUACIÓN DE ALUCINÓGENOS.....	75
2.2.2.	INVENTARIO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE ADICCIONES.....	77
2.2.3.	INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO.....	79
2.2.4.	INVENTARIO DE ESTADO PSICOTOMIMÉTICO.....	80
3.	EFFECTOS FISIOLÓGICOS.....	82
3.1.	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA.....	85
3.2.	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.....	86
3.3.	FRECUENCIA CARDÍACA.....	86
3.4.	TEMPERATURA.....	87
4.	TEST DE MEMORIA.....	88
4.1.	FASE DE RECUERDO.....	89
4.2.	FASE DE RECONOCIMIENTO.....	90
5.	FARMACOCINÉTICA.....	91
6.	CORRELACIONES.....	94
7.	ACONTECIMIENTOS ADVERSOS.....	95
	DISCUSIÓN.....	97
1.	EFFECTOS SUBJETIVOS.....	99

1.1.	ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES.....	99
1.2.	CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME.....	102
2.	EFFECTOS FISIOLÓGICOS.....	106
3.	EFFECTOS COGNITIVOS.....	107
4.	FARMACOCINÉTICA.....	114
	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	117
	CONCLUSIONES.....	120
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

# RESUMEN

El uso de los cannabinoides, en especial el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), están alzándose como alternativa terapéutica en determinadas patologías. El primero se utiliza para el tratamiento de náuseas y vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia, para el tratamiento de la anorexia asociada a VIH, así como para el tratamiento de la espasticidad asociada a esclerosis múltiple (EM). El segundo se utiliza como tratamiento complementario para convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet. El THC se caracteriza por ser el principal componente psicoactivo del cannabis mientras que el CBD destaca por sus posibles efectos terapéuticos, así como para su capacidad de reducir los efectos no deseados producidos por el THC.

En el presente estudio partimos de la hipótesis de que la administración sublingual de dosis terapéuticas de THC se asocia con leves alteraciones a nivel psicotrópico, fisiológico y cognitivo mientras que el CBD no presenta dichas alteraciones a la vez que revierte los efectos producidos por el THC. Partiendo de esta hipótesis, el estudio tuvo como objetivo determinar los efectos psicotrópicos subjetivos (medidos mediante escalas analógicas visuales y cuestionarios de autoinforme (Escala de puntuación de alucinógenos, Inventario del Centro de Investigación de Adicciones, Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo e Inventario de Estado Psicotomimético)), cognitivos (evaluados mediante las falsas memorias y memorias verdaderas en el paradigma Deese-Roediger-McDermott (DRM)) y fisiológicos (frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, y temperatura) producidos por el THC, por el CBD y por la combinación de THC y CBD a una ratio 1:1, a dosis terapéuticas sublinguales (7.5 mg), junto con su comportamiento farmacocinético. Para dar respuesta a estos objetivos se realizó un estudio clínico aleatorio, doble ciego, cruzado y controlado con placebo en sujetos sanos (n=24).

Los resultados de nuestro estudio mostraron que la administración de THC se asoció con leves efectos psicotrópicos típicamente asociados al consumo de cannabis, alteraciones cognitivas, alteraciones perceptivas, efectos de disforia, manía y sedación, y con un aumento de las falsas memorias en la fase de reconocimiento del paradigma DRM. El CBD, por su lado, estuvo prácticamente exento de cualquier efecto y fue capaz de mitigar parte de los efectos producidos



por el THC cuando estos fueron administrados conjuntamente. La administración única de ambos compuestos alteró la recolección consciente de las memorias verdaderas. Ninguno de los compuestos produjo alteraciones fisiológicas clínicamente relevantes. La administración de 7.5 mg de THC sublingual resultó en una  $C_{max}$  media (desviación estándar, DE) de 1.3 (0.8) ng/mL, una  $T_{max}$  media (DE) de 1.8 (1.1) h y una exposición media (DE) de 3.1 (1.7) h·ng/mL. El CBD mostró una exposición inferior a la del CBD con una  $C_{max}$  media (DE) de 0.7 ng/mL y una  $AUC_{0-5h}$  media (DE) de 1.9 (1.3) h·ng/mL con una  $T_{max}$  media (DE) de 2.8 (1.7) h. La interacción entre ambos compuestos se dio a nivel farmacodinámico al no existir diferencias en los parámetros farmacocinéticos de ambos compuestos cuando fueron administrados solos o en combinación.

El presente estudio mostró que una dosis sublingual terapéutica de THC está asociada a leves efectos psicotrópicos y cognitivos, que son parcialmente atenuados por la coadministración de CBD. También, mostró el buen perfil de seguridad asociado a la administración de CBD y que la interacción entre ambos compuestos se da a nivel farmacodinámico.

# INTRODUCCIÓN

## 1. EL CANNABIS

El cannabis es un género de la familia Cannabaceae utilizado desde la antigüedad con fines lúdicos y terapéuticos que se deben, principalmente, a la acción de sus componentes activos, los cannabinoides.

A lo largo de la historia, su clasificación taxonómica ha ido variando y sigue siendo debatida. El primero en describir su clasificación de forma oficial fue Carl Linnaeus en 1753 en *Species Plantarum* donde definía el cannabis como un género monotípico, con una sola especie, denominada *Cannabis sativa* L. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck definió una segunda especie, *C. indica*, e incluso fue definida una tercera en 1924 por Janischewsky, *C. ruderalis* (Schultes et al., 1974). Aunque cada vez se utilizan más técnicas para definir su taxonomía, y sin obviar el hecho de que se trata de una especie altamente polimórfica, comúnmente se acepta la clasificación monotípica donde se considera *C. sativa* L. como única especie (Tabla 1) acorde con el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y el Sistema de Información Integrada Taxonómica incluyendo dos subespecies: *C. sativa* subsp. *indica* (Lam) y *C. sativa* subsp. *sativa* L, e incluyendo *C. ruderalis* como una variedad de *C. sativa* (*C. sativa* subsp. *sativa* var. *spontanea*) (Farang & Kayser, 2017; Thomas and ElSohly 2016).

**Tabla 1.** Clasificación taxonómica del cannabis.

<b>Clase</b>	<b>Magnoliopsida</b>
<b>Subclase</b>	Hamamelididae
<b>Orden</b>	Urticales
<b>Familia</b>	Cannabaceae
<b>Género</b>	<i>Cannabis</i>
<b>Especie</b>	<i>Cannabis sativa</i> L.

*Nota.* Adaptación de *The Botany of Cannabis sativa L.*, de Thomas and ElSohly (2016), p. 3.

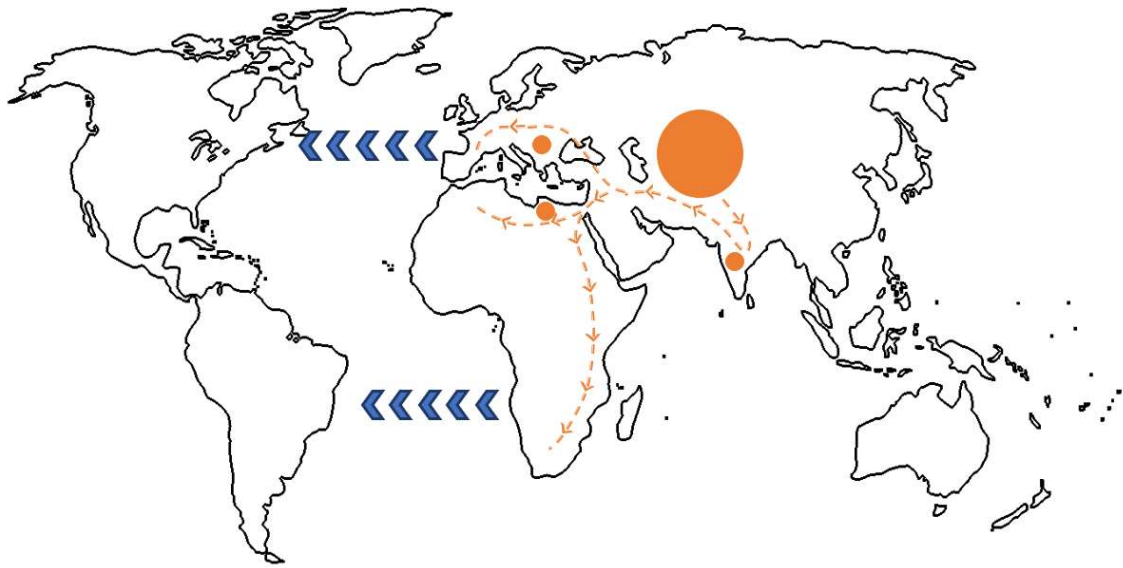
Copyright 2016 by Elsevier Inc.

El cannabis contiene cannabinoides, además de flavonoides y los terpenoides, entre otros (Brenneisen, 2007). Los cannabinoides, o también denominados fitocannabinoides debido a su naturaleza, son los principales componentes del cannabis. Se trata de compuestos terpenofenólicos que tienen sus correspondientes endógenos denominados endocannabinoides.

A pesar de haberse aislado más de 100 cannabinoides (ElSohly & Gul, 2014) son dos los que destacan: el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). El primero es el principal cannabinoide psicoactivo mientras que el segundo destaca por sus escasos efectos tóxicos y su posible potencial terapéutico.

## 2. HISTORIA DEL CANNABIS

Tal y como describe el hipotético escenario planteado por Clarke RC y Merlin MD en *Cannabis: Evolution and Ethnobotany* (Clarke & Merlin, 2013), el primer contacto humano con el cannabis, así como el descubrimiento de sus diferentes usos, empezó en Eurasia, en la antigua Asia Central, hace aproximadamente 12.000 años. Desde entonces su uso, con el paso del tiempo, se habría ido dispersando hacia el oeste (Figura 1). Aunque su origen resulta incierto, sabemos que en Asia el hombre conoce su existencia y la de sus posibles usos desde hace más de 5.000 años (Farnsworth, 1969) y existen indicios de su cultivo en China desde tiempos neolíticos, hace unos 6.000 años (Li, 1974). Por lo general, se cree que se utilizaba principalmente como planta de fibra y textil para la fabricación de cuerdas y otros tejidos mediante el uso del cáñamo (denominado “ma”), así como también existen menciones sobre el uso de su semilla como fuente nutritiva (Li, 1974).



**Figura 1.** Aproximación gráfica de la propagación del cannabis a lo largo de la historia.

Desde el punto de vista terapéutico, a lo largo de la historia se ha utilizado el cannabis para múltiples y muy diversas aplicaciones terapéuticas, principalmente debido a la falta de recursos asociados a cada época y con una gran variedad de formas de preparación y uso. Se estima que sobre el año 2700 aC, en la época del emperador Shen-Nung, ya existía una transmisión de los conocimientos terapéuticos del cannabis que se recopilaron en el s. II en la farmacopea más antigua del mundo, la farmacopea *Shen Nung Pen Tshao Ching* (Li, 1974). En ella ya se hacía referencia a algunas propiedades curativas del cannabis, a la vez que se relataban sus efectos alucinógenos: “... si se toma en exceso puede provocar la visión de demonios ... si se toman durante un período largo, hace que uno se comunique con los espíritus...” (Shou-Zhong, 1998). También, se recomendaba su uso para el tratamiento de los “siete daños”, en referencia a enfermedades de hígado, corazón, bazo, pulmones, riñones, huesos y circulatorias, además de su uso para promover la lactancia, acelerar el parto y desinhibir la micción y la defecación. Incluso, se proponía su uso prolongado para el tratamiento de la demencia (Shou-Zhong, 1998). En esa misma época, ya se hacía referencia a su utilidad como componente para la anestesia. En la antigüedad, la práctica médica del cannabis se basaba en el uso de sus frutos,

hojas y raíces, así como de sus semillas, y ya se diferenciaban sus componentes tóxicos de los no tóxicos (Li, 1974).

Aun así, fue su divulgación hacia zonas del Oeste Asiático lo que hizo que adquiriese importancia como alternativa terapéutica. En concreto su uso tuvo gran repercusión en la India, por su íntima relación con la religión, donde existen descripciones desde antes del año 1000 aC (Mikuriya 1969). Me refiero a *Atharva Veda*, una colección de textos sagrados del hinduismo que data de alrededor del año 1500 aC, donde ya se menciona el cannabis como una de las cinco plantas sagradas y se destaca su uso como ansiolítico “...employed for freedom from distress“, así como fuente de alegría y libertad (Sharma, 1977). También empezó a tener importancia su uso en la medicina ayurvédica, un sistema de medicina tradicional de la India desarrollado hace más de 3000 años, donde se fueron relatando otros usos terapéuticos como son el tratamiento de flemas, catarros y diarreas, la estimulación del apetito, el efecto afrodisíaco, analgésico y anestésico, así como su efecto antiespasmódico y anticonvulsivo (E. Russo, 2005).

Desde la India, el cannabis se habría dispersado siguiendo rutas comerciales hacia Oriente Medio y Egipto (Clarke and Merlin 2013), apareciendo en el *Ebers Papyrus* y en el *Papyrus Ramesseum III*, tratados médicos escritos entorno al 1500-1700 aC en los que se describía su uso para el tratamiento antiinflamatorio, para el glaucoma, mediante su administración tópica, e incluso para fines obstétricos (P. Russo et al., 2007). Con posterioridad, de mano de los comerciantes árabes, habría llegado al Oeste y Sur de África, probablemente durante los primeros siglos de época cristiana como describió DuToit (1976). Más adelante, en torno al siglo XV, llegó a Brasil traído por los esclavos africanos alcanzando así el continente americano (Pinho, 2011). Además llegó a norte américa desde Europa en el 1611 de la mano de los colonos ingleses (Pain, 2015).

## 2.1. EL CANNABIS EN EUROPA

En Europa existen evidencias del uso del cannabis para la producción de tejidos antes de la era cristiana, principalmente en las zonas más orientales, atribuido a la presencia de pueblos escitas en la parte de Europa Oriental (Clarke and Merlin 2013). Sin embargo, no fue hasta el siglo I y II cuando se empezaron a conocer los efectos terapéuticos derivados del consumo del cannabis. La primera mención de su uso a nivel terapéutico fue por parte de los médicos Pedanio Dioscórides y Galeno de Pérgamo, quienes describieron su uso para el tratamiento de inflamaciones e infecciones de oído, al tiempo que señalaban también sus efectos tóxicos (Brunner, 1977; Dioscorides & Beck, 2011).

Aun así, se considera que fueron William B. O'Shaughnessy junto con Jacques-Joseph Moreau quienes introdujeron el cannabis en la medicina occidental a partir de sus trabajos en 1839 y 1840. Mientras el primero describió su utilidad para tratar diferentes enfermedades, como el cólera, enfermedades reumáticas, convulsiones infantiles e incluso para el tétano, y destacó sus efectos antiespasmódicos, el trabajo de Moreau no sólo tuvo repercusión a nivel médico sino también social. A partir de ese momento, se empezó a dispersar y frecuentar el uso del cannabis en Europa como sustancia psicoactiva llegándose a formar *Le Club des Hashischins* en París, del cual Moreau era fundador: un local frecuentado por diferentes artistas y escritores románticos como Théophile Gautier, Charles Baudelaire y Alexandre Dumas (Booth, 2005).

Más tarde, durante la segunda mitad del siglo XIX, principios del siglo XX, el cannabis sufrió su primer auge de publicaciones asociadas a su uso terapéutico en Occidente, principalmente en Francia, Inglaterra y Alemania (Frankhauser, 2008). Aunque el cannabis representaba una parte importante de la medicina, sus reacciones adversas, la gran variabilidad de respuesta a su tratamiento y el desarrollo de nuevos medicamentos, implicó la aplicación de múltiples restricciones legales a su uso que se iniciaron de forma general en 1925, tras la Convención Internacional del Opio en Génova (Mead, 2014). Fue tras la Convención Única de 1961 que el cannabis pasó a considerarse una de las sustancias psicoactivas más peligrosas, aunque su prohibición era opcional.

## 2.2. EL AUGE DE LAS INVESTIGACIONES SOBRE EL CANNABIS

Las investigaciones sobre el cannabis no se detuvieron a pesar de las restricciones legales. Aunque en 1940 se había aislado el CBD (Adams et al., 1940), la identificación de la estructura química del THC en 1964 por parte de Gaoni y Mechoulam (Gaoni & Mechoulam, 1964) y su posterior síntesis en 1965 (Mechoulam & Gaoni, 1965) hicieron que el interés científico volviera a crecer alcanzando su clímax en la década de 1970. Fue entonces cuando, aunque ya se atribuyeron los efectos psicoactivos del cannabis al THC y este era el principal cannabinoide estudiado, se empezó a observar que los efectos del cannabis no se podían explicar únicamente por la presencia de THC (Karniol & Carlini, 1972). Por lo cual, se empezaron a estudiar las interacciones del THC con otros cannabinoides como el CBD tanto en estudios preclínicos (Borgen & Davis, 1974; Fernandes et al., 1974; Karniol & Carlini, 1973) como en humanos (Dalton et al., 1976; Hollister & Gillespie, 1975; Karniol et al., 1974) y se empezaron a observar los efectos anticonvulsivos del CBD (Turkanis et al., 1974). Sin embargo, las restricciones siguieron debido a su extendido uso recreativo y, tras la Convención de Sustancias Psicotrópicas de 1971, volvieron a clasificar, en este caso el THC, dentro del grupo de sustancias psicotrópicas con más restricciones, de la cual el CBD quedó exento.

Sin embargo, las investigaciones tampoco cesaron en esta ocasión. Fue la década de los 90' la que se considera como la época dorada en las investigaciones del cannabis a partir del descubrimiento del sistema endocannabinoide (SEC), un sistema cannabinoide endógeno donde podrían interactuar tanto el THC como el CBD exógenos (Pisanti & Bifulco, 2017). Además, en esta misma década, se clonaron los dos receptores cannabinoides, CB1 y CB2, (Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993) y se caracterizaron los endocannabinoides anandamida (AEA) y 2-arachidonilglicerol (2-AG) (Devane et al., 1992; Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995).



### 3. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Como se ha mencionado antes, en los noventa se descubrió el SEC, término utilizado por primera vez por Di Marzo et al. (1994), un sistema de señalización endógeno con un papel homeostático involucrado en diferentes funciones, fisiológicas y fisiopatológicas, como: la analgesia, el aprendizaje y la memoria, la actividad locomotora, la ansiedad y depresión, el apetito, el vómito, la motilidad gastrointestinal, el control inmune, y la función cardiovascular (Pertwee, 2012; Zou & Kumar, 2018). También es un sistema que presenta plasticidad pudiendo ver alterado su rendimiento debido a cambios en la actividad funcional de sus componentes (Iremonger, Wamstecker Cusulino, and Bains 2013). De esta forma, el SEC juega un papel importante en diferentes funciones del organismo que podrían verse afectadas por la administración exógena de diferentes cannabinoides. Este sistema está compuesto por los receptores cannabinoides CB1 y CB2, los ligandos endógenos (endocannabinoides), así como por los sistemas involucrados en su síntesis, transporte y degradación que se detallan en los siguientes apartados.

#### 3.1. RECEPTORES CANNABINOIDES Y NO CANNABINOIDES

Los receptores cannabinoides (CBR) son uno de los principales componentes del SEC. Existen dos receptores cannabinoides: el receptor CB1, clonado en 1990 (Matsuda et al., 1990), y el receptor CB2, clonado en 1993 (Munro et al., 1993). CB1 y CB2 son receptores de membrana acoplados a proteína G (GPCR, del inglés G protein-coupled receptor) en el lado intracelular, principalmente a proteínas *Gai/o* quiescentes heterotriméricas inhibitorias, que consisten en una subunidad  $\alpha$  asociada a GDP junto a un dímero  $\beta\gamma$  (Howlett et al., 2002). Constan de siete dominios transmembrana unidos por tres lazos intracelulares y tres lazos extracelulares, con una N-terminal extracelular y una C-terminal intracelular. Son codificados por los genes CNR1 y CNR2, respectivamente, de los que se ha descrito la existencia de polimorfismos asociados a diferentes enfermedades como la obesidad o la esquizofrenia hebefrénica o desorganizada (Chavarría-Siles et al., 2008; Gazerro et al., 2007; P. Russo et al., 2007). La existencia de un tercer receptor cannabinoide está bajo discusión (Kano et al., 2009). Los

receptores cannabinoides presentan actividad constitutiva en su forma inactiva y tanto los endocannabinoides (descritos en el apartado 3.2) como los cannabinoides exógenos actúan, al menos de forma parcial, a través de estos receptores.

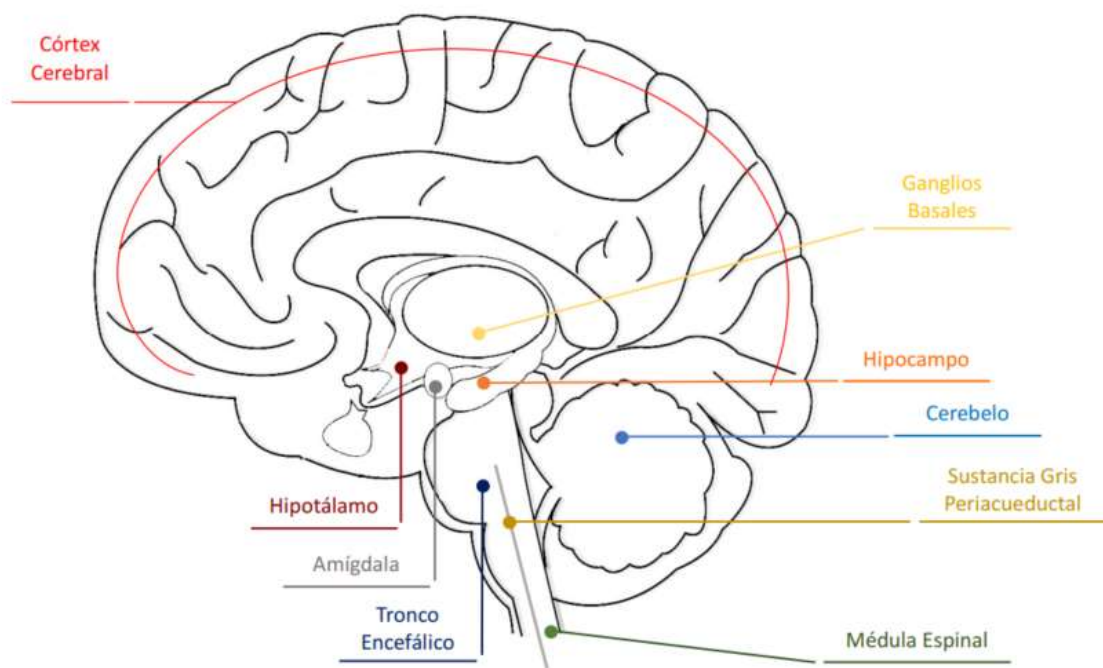
De forma habitual se asume que los receptores cannabinoides se sitúan a nivel presináptico en las membranas plasmáticas, aunque también se encuentran en componentes intracelulares como el retículo endoplásmico, endosomas, lisosomas, mitocondrias y núcleo (Joshi & Onaivi, 2019).

### 3.1.1. RECEPTOR CANNABINOIDE CB1

El receptor CB1 se localiza principalmente en el cerebro y en el tejido neuronal (Howlett et al., 2002). Es el GPCR más expresado en el cerebro encontrándose principalmente en las regiones presinápticas del sistema nervioso central (SNC) (Howlett et al., 2004). Las zonas con mayor densidad de receptores CB1 son el hipocampo, la corteza cerebral, el cerebelo, la amígdala y los ganglios basales, y en menor medida se encuentran en el tronco encefálico, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo y la médula espinal (Howlett et al., 2002; Mackie, 2005b) (Figura 2). Su patrón de expresión a nivel cerebral se correlaciona con los efectos psicotrópicos y cognitivos producidos por los cannabinoides. Aun así, su densidad puede verse alterada tanto a nivel central como periférico en diferentes situaciones fisiopatológicas, como en situaciones de dolor crónico, problemas gastrointestinales y en pacientes con problemas psiquiátricos como la esquizofrenia, entre otras, donde se observa un aumento de su expresión (Dean et al., 2001; Izzo et al., 2001; Massa et al., 2004; Miller & Devi, 2011; Siegling et al., 2001).

Su expresión en regiones presinápticas es especialmente notable en terminaciones GABAérgicas y, en menor grado, en terminaciones glutamatérgicas además de terminaciones colinérgicas y noradrenérgicas, entre otras (Schlicker & Kathmann, 2001; Szabo, 2014). También se expresan, aunque en menor proporción, en las membranas de la región somatodendrítica y en las células gliales (Bacci et al., 2004; Han et al., 2012; Stella, 2010). No obstante, el receptor cannabinoide CB1 también está presente en otros sistemas fuera del SNC, lo que provoca una actuación ubiquitaria de los cannabinoides.

El receptor cannabinoide CB1 puede presentar diferentes isoformas que podrían variar en situaciones patológicas y podría formar dímeros. Estos pueden ser dímeros con otro receptor CB1 (formando homodímeros) (Mackie, 2005a) o con otros receptores (heterodímeros) como dopaminérgico (D<sub>2</sub>), adrenérgico (A<sub>2A</sub>), serotoninérgico (5HT<sub>2A</sub>), entre otros (Cawston et al., 2017; Morales & Reggio, 2017; Moreno et al., 2018; Przybyla & Watts, 2010; Viñals et al., 2015), así como con el receptor CB2 (Callén et al., 2012), lo que derivaría en una respuesta de modulación alostérica de su actividad. De especial interés es el heterodímero que forman los receptores cannabinoide CB1 con los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, siendo los receptores serotoninérgicos posiblemente los responsables de algunos de los efectos cognitivos producidos por el THC (Viñals et al., 2015).



**Figura 2.** Distribución de los receptores CB1 en el sistema nervioso central.

### 3.1.2. RECEPTOR CANNABINOIDE CB2

Por otro lado, el receptor cannabinoide CB2 se expresa generalmente en células inmunes, principalmente en macrófagos, bazo, tonsilas, timo y leucocitos (Howlett & Abood, 2017). Su activación en estas células hace que se relacione con funciones antiinflamatorias e inmunomoduladoras y parece tener un efecto protector en numerosos sistemas fisiológicos (Mechoulam & Parker, 2013).

Aunque en condiciones fisiológicas tiene menor expresión en el sistema nervioso central (Van Sickle et al., 2005) y podría ofrecer una diana terapéutica interesante, determinadas patologías (como lesiones neuronales e inflamaciones) se asocian a un aumento de la densidad del receptor CB2 en el SNC. Este aumento podría deberse o bien a un aumento de su expresión o bien a la migración de células ricas en CB2 a las zonas afectadas (Benito et al., 2003; Palazuelos et al., 2009). Al igual que con el receptor CB1, se ha descrito la existencia de heterodímeros y homodímeros para el receptor CB2 (Morales & Reggio, 2017).

### 3.1.3. RECEPTORES NO CANNABINOIDES

Además de unirse a los receptores CB1 y CB2, los cannabinoides pueden unirse a otros receptores no cannabinoides pudiendo producir un rango de acciones aún mayor. Los endocannabinoides pueden unirse a receptores no cannabinoides acoplados a proteína G (como GPR55 y GPR18), a canales iónicos activados por ligando (receptores 5-HT<sub>3</sub>, a receptores de acetilcolina de tipo nicotínico, a receptores de glicina, a receptores ionotrópicos de glutamato), a receptores de potencial transitorio (TRPV1, TRPM8), a los canales de calcio activados por voltaje y canales de potasio, a receptores nucleares (PPAR, del inglés peroxisome proliferator-activated receptor), e inhibir la recaptación de diferentes neurotransmisores, entre otros. El tipo de unión dependerá del cannabinoide, así como de su concentración (Pertwee, 2015). Incluso, el receptor GPR55 ha sido propuesto como receptor cannabinoide CB3 (Yang et al., 2016).

### 3.2. ENDOCANNABINOIDES

Otro de los principales componentes del SEC son los endocannabinoides. Estos son mensajeros lipídicos pertenecientes a los eicosanoides que actúan como neuromoduladores. Su principal función es la de modular la sinapsis de otros neurotransmisores. Se sintetizan a partir de precursores fosfolipídicos “bajo demanda”, aunque también presentan parte de liberación tónica (Castillo et al., 2012). Dos estudios demostraron al mismo tiempo que los endocannabinoides actúan como neurotransmisores retrógrados (Ohno-Shosaku et al., 2001; R. I. Wilson & Nicoll, 2001): producidos y liberados por las neuronas postsinápticas, actúan a nivel presináptico sobre los receptores cannabinoides. Son capaces de unirse con los receptores cannabinoides y actuar como agonistas, antagonistas o agonistas inversos. Su acción provoca una alteración de las vías de transducción intracelulares y una inhibición de la liberación de neurotransmisores (Pitler & Alger, 1992; Vincent & Marty, 1993).

Se han identificado numerosos compuestos endógenos que pueden unirse con los receptores cannabinoides (Hillard, 2015). Los principales endocannabinoides involucrados en la actividad del SEC son la AEA y el 2-AG, siendo este último el más relevante (Sugiura et al., 2002).

La AEA fue el primer endocannabinoide caracterizado en 1992 (Devane et al., 1992). Forma parte de la familia de N-aciletanolaminas (NAE) y está formado por ácido araquidónico unido a etanolamina mediante un enlace amida. Actúa como un agonista parcial de alta afinidad sobre el receptor cannabinoide CB1 y con menor afinidad para el receptor CB2 (Gonsiorek et al., 2000; Mackie et al., 1993) y, además, puede actuar sobre otros receptores no cannabinoides (Pertwee, 2015). La principal enzima involucrada en la hidrólisis de la AEA es la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH, del inglés fatty acid amide hydrolase), que la convierte en ácido araquidónico (AA) y etanolamida (Hillard, 2015).

Por otro lado, el 2-AG se identificó en 1995 (Mechoulam et al., 1995; Sugiura et al., 1995). Está formado por ácido araquidónico unido a un glicerol mediante un enlace éster y es el endocannabinoide mayoritario en el cerebro. Actúa como agonista total sobre ambos receptores cannabinoides con una actividad intrínseca superior a la de AEA (Sugiura et al.,

1999, 2000). Como resultado de su metabolismo, se generan, por hidrólisis mediada por la monoacilglicerol lipasa (MAGL), el AA y el glicerol (Hillard, 2015).

Los endocannabinoides (principalmente 2-AG) se sintetizan y se liberan tras la estimulación fisiológica postsináptica, ya sea por despolarización por entrada de  $Ca^{2+}$  en la célula postsináptica, hecho que asocia su síntesis y liberación a situaciones de alta actividad del SNC, o por la activación de receptores acoplados a proteínas G (principalmente  $G_s$  y  $G_{q/11}$ ) (Kano, 2014). Una vez liberados se desplazan de modo retrógrado a nivel presináptico donde actúan sobre los receptores cannabinoides. Tras su unión con los receptores CB1, se cataliza la transformación de GDP a GTP y se disocian las subunidades  $\alpha$  y  $\beta\gamma$ , siendo estas las principales responsables de la inhibición de la liberación de diferentes neurotransmisores a nivel sináptico, por una alteración del flujo de  $Ca^{2+}$  y  $K^+$  en la neurona presináptica, así como de la alteración de múltiples vías de señalización celulares. A nivel fisiológico, esta inhibición de la neurotransmisión por parte del SEC juega un papel importante en la homeostasis de diferentes sistemas. Por otro lado, la inhibición que se da en diferentes redes neuronales tras la administración exógena de cannabinoides explicaría los diferentes efectos psicoactivos que se asocian a la administración del cannabis o del THC (Hentges et al., 2005; B. Jiang et al., 2010). Esta inhibición puede ser de corta duración (STD, del inglés Short-Term Depression) o de larga duración (LTD, del inglés Long-Term Depression) y puede afectar a neurotransmisores tanto excitatorios como inhibitorios (Kano, 2014), pudiendo explicar tanto la duración, como el tipo de efecto producido tras su alteración exógena.

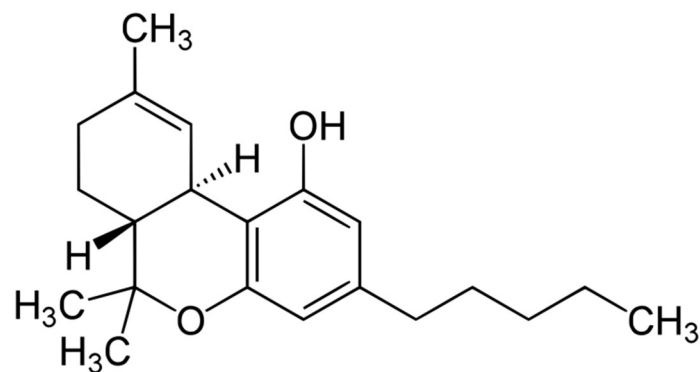
### 3.3. DESENSIBILIZACIÓN

Tras unos minutos de activación, los receptores cannabinoides se desensibilizan a partir de un proceso de fosforilación de las proteínas G por parte de las quinasas GRK. Como consecuencia se asocian a proteínas arrestinas y se internalizan, y pueden ser desfosforilados en los endosomas y devueltos a la membrana presináptica o, por el contrario, pueden ser transportados a los lisosomas para su degradación (Lu and Potter 2017).

Tras la administración crónica de cannabis o THC, este proceso de desensibilización o inactivación aumenta de magnitud y sería responsable de la tolerancia a sus efectos observada en consumidores crónicos. Este proceso es dependiente de la región y tipo celular pudiendo explicar la presencia o ausencia de efectos en sujetos con consumo habitual (Hunter et al., 2017; Sim-Selley, 2003). Se ha observado que la densidad de receptores CB1 vuelve a la normalidad tras un período de abstinencia de cuatro semanas (Hirvonen et al., 2012).

#### 4. TETRAHIDROCANNABINOL

El THC es el principal cannabinoide con propiedades psicoactivas aislado por Gaoni y Mechoulam en 1964. Existen cuatro estereoisómeros del THC, siendo el isómero (-)-trans el que se produce de forma natural. Su fórmula molecular es  $C_{21}H_{30}O_2$  (Figura 3), y su peso molecular es de 314,45 g/mol. Es una sustancia que, como el resto de cannabinoides, se disuelve fácilmente en disolventes orgánicos como lípidos y alcoholes, pero es poco soluble en agua (Garrett & Hunt, 1974).



**Figura 3.** Representación de la estructura química del THC.

## 4.1. FARMACOCINÉTICA

Las principales vías de administración de THC que se han estudiado hasta la fecha son la vía endovenosa, fumada o inhalada y oral, y en la mayoría de los estudios clínicos la farmacocinética del THC está sujeta a un alto grado de variabilidad interindividual.

### 4.1.1. ABSORCIÓN

La absorción del THC presenta una alta variabilidad interindividual. Tanto la velocidad como la cantidad de THC que accede a circulación sistémica varía en función de la ruta de administración utilizada.

La absorción del THC por vía fumada es muy rápida, con un perfil muy similar al obtenido por vía endovenosa (bolos o infusiones cortas), con concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) observadas entre 3 y 8 minutos tras su administración (Hollister et al., 1981; Lindgren et al., 1981; Ohlsson, Lindgren, et al., 1980; Perez-Reyes et al., 1982). El THC presenta una biodisponibilidad que oscila entre 10 % y 35 % por esta vía, siendo superior en consumidores habituales en comparación con los consumidores ocasionales (Alvarez et al., 2021; Heuberger et al., 2015; Lindgren et al., 1981; Ohlsson et al., 1982, 1986). Liu et al., (2020) han observado que, tras la administración inhalada, la biodisponibilidad del THC es superior en consumidores frecuentes con respecto a consumidores ocasionales cuando este se coadministra con dosis altas de CBD, mientras que ambos perfiles de consumo presentan una biodisponibilidad parecida tras la administración de THC sólo o en combinación con dosis bajas de CBD. En este caso, los autores asocian esta diferencia a que los consumidores crónicos presentan mayor tolerancia a los efectos irritantes del CBD y por consiguiente consumieron más vapor que los consumidores no habituales. Tras su administración fumada, la potencia del cannabis utilizado, la cantidad del THC no transformado presente en el humo inhalado, la cantidad de THC presente en el humo perdido, la forma de fumar y la cantidad de THC retenido en la mucosa del tracto respiratorio superior son factores importantes en la estimación de la biodisponibilidad (Perez-Reyes, 1990). A dosis superiores, la biodisponibilidad tiende a reducirse (Alvarez et al., 2021; Sempio et al., 2020).



Por otro lado, la administración oral de THC presenta una absorción superior al 90 % (Lemberger et al., 1972) debido a su alto coeficiente octanol/agua (Huestis & Smith, 2014). Aun así se asocia a una baja biodisponibilidad, de aproximadamente el 5 % (Ohlsson et al. 1980 Heuberger et al., 2015), en gran parte como consecuencia del elevado efecto de primer paso que sufre. Esto hace que la  $C_{max}$  normalizada tras la administración fumada de THC sea entre 6 y 7 veces mayor a la obtenida tras la administración oral (Cox et al., 2019). La exposición del THC oral presenta una gran variabilidad interindividual independientemente del vehículo utilizado para su administración (Cherniakov et al., 2017; Perez-Reyes et al., 1973).

La vía oral presenta una absorción lenta y variable y su velocidad varía en función de si se administra con comida o en ayunas. Tras un tiempo de latencia de aproximadamente 2 h tras la ingesta de comida y de 0.5 h en condiciones de ayunas (Oh et al., 2017), el tiempo al que se observa la  $C_{max}$  varía ampliamente entre estudios (1 - 6 h), en algunos casos exhibiendo más de un pico (Hollister et al., 1981; Ohlsson, Lindgren, et al., 1980). Estos tiempos también aumentan tras la ingesta de comida (Oh et al., 2017).

#### 4.1.2. ABSORCIÓN SUBLINGUAL

La baja biodisponibilidad de la vía oral y el no poder controlar la variabilidad interindividual ha provocado el desarrollo de rutas de administración alternativas como es la vía sublingual, objeto de esta tesis. Evaluando la administración del THC en diferentes áreas de la mucosa bucal, la administración sublingual presenta un comportamiento similar a la administración orofaríngea, ambas presentando una exposición superior y una  $T_{max}$  más temprana que la administración bucal (Guy & Robson, 2003b).

Pocos estudios han estudiado la farmacocinética sublingual del THC sólo. Guy y Flint (2003) y Guy y Robson (2003a) estudiaron la administración de 10 mg y 20 mg de THC sublingual, respectivamente, obteniendo resultados similares en ambos casos y con gran variabilidad interindividual en la farmacocinética. Esta ruta de administración se caracteriza por presentar un tiempo de latencia antes de detectar concentraciones plasmáticas de THC de entre 15 y 45

minutos, un  $T_{max}$  de entre 2 y 3 horas, y valores de  $C_{max}$  de alrededor de 6 ng/mL tras dosis únicas de 10 y 20 mg de THC. Los valores similares de  $C_{max}$  obtenidos entre ambas administraciones podrían deberse a que en el estudio de Guy y Robson (2003a) se dio comida a los participantes 30 minutos antes de la administración de los 10 mg de THC, lo que podría haber aumentado su exposición (Stott et al., 2013a).

La exposición observada tras la administración sublingual de THC es similar a la obtenida tras su administración oral (Cox et al., 2019; Karschner et al., 2011; Klumpers et al., 2012; Schoedel & Harrison, 2012). Aun así, estas comparaciones se han realizado contrastando dosis orales de THC con dosis respectivas de nabiximoles, las cuales contienen CBD además de THC. En este sentido, al existir formulaciones de nabiximoles, es importante determinar si existen diferencias entre la administración de estos y la administración sublingual única de THC, posiblemente atribuibles a la presencia de CBD. Estudios analizando ambas formulaciones a dosis de 10 mg y 20 mg no han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos a excepción de una  $T_{max}$  más tardía en el caso de los nabiximoles para la dosis de 10 mg. Por otro lado, las concentraciones de THC resultaron generalmente más altas tras la administración única de THC (Guy & Flint, 2003; Guy & Robson, 2003a). Los estudios que evalúan la administración de nabiximoles muestran que el THC presenta una cinética lineal (Karschner et al., 2011; Schoedel et al., 2011; Sellers et al., 2013; Stott et al., 2013b).

Al comparar la administración oral de THC con dosis equivalentes de nabiximoles, ambas han presentado una biodisponibilidad similar. En este sentido, la biodisponibilidad relativa de la administración oral de 5 mg de THC fue del 92.6 % con respecto a una dosis baja de nabiximoles (5.4 mg THC + 5.0 mg CBD), mientras que esta fue incluso superior (98.8 %) para la administración de 15 mg de THC oral con respecto a dosis altas de nabiximoles (16.2 mg THC + 15 mg CBD) (Karschner et al. 2011). Por otro lado, Guy & Robson (2003b) compararon ambas vías de administración utilizando la administración oral y sublingual de la combinación de THC y CBD. Los resultados obtenidos mostraron que su administración vía oral (10 mg) presenta una  $T_{max}$  más temprana y unas  $C_{max}$  superiores para el THC con respecto a la sublingual (10 mg), aunque las diferencias no se analizaron desde un punto de vista

estadístico. Por el contrario, Klumpers et al. (2011) sí compararon una dosis oral de 5 mg de THC con una dosis sublingual equivalente en forma de comprimido triturado. Aunque para la administración oral observaron una  $T_{max}$  más temprana y una exposición más alta que para la vía sublingual, los parámetros farmacocinéticos no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambas administraciones. Todos los parámetros farmacocinéticos presentaron un coeficiente de variación superior al 40 %. En la Tabla 2 se muestra un resumen de los parámetros farmacocinéticos medios obtenidos tras la administración oral y sublingual de THC recogidos de la literatura.

**Tabla 2.** Comparación de los parámetros farmacocinéticos medios del THC tras su administración oral y sublingual.

<b>Fármaco</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis de THC</b>	<b><math>C_{max}</math> (ng/mL)</b>	<b><math>T_{max}</math> (h)</b>	<b><math>AUC_{0-\infty}</math> (h·ng/mL)</b>	<b>Referencia</b>
<b>Dronabinol</b>	Oral	5 mg (comida)	2.60	5.59	12.21	Oh et al., 2017
		5 mg (ayunas)	2.19	1.73	4.33	
<b>Solución THC</b>	Oral	4.25 mg	1.52	7.67	10.25	Oh et al., 2017
<b>Namisol</b>	Oral	5 mg	2.92	0.93	10.8	Klumpers et al., 2011
		6.5 mg	4.43	0.66	14.15	
		8 mg	4.69	0.73	18.12	
<b>Dronabinol</b>	Oral	20 mg	≈8.5	≈1.5		Schoedel et al., 2011
		40 mg	≈18	≈1.5		
<b>Dronabinol</b>	Oral	5 mg	4.7	3.2		Karschner et al., 2011b
		15 mg	14.3	3.4		
<b>Dronabinol</b>	Oral	7.5 mg	≈1.25	≈2		Curran et al., 2002
		15 mg	≈4.5	≈2		
<b>THC</b>	Oral	10 mg	0.67	2		Martín-Santos et al., 2012

<b>THC</b>	Oral	10 mg	3.19	1.06		Nadulsky et al., 2005
<b>THC+CBD</b>	Oral	10 mg	4.05	1.1		
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	21.6 mg	3.1	1.9	20.3	Sellers et al. 2013
		64.8 mg	9.2	2.4	79.3	
		97.2 mg				
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	10.8 mg	≈4			Schoedel et al., 2011
		21.6 mg	≈5			
		43.2 mg	≈8			
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	5.4 mg	5.1	3.3		Karschner et al. 2011b
		15.3 mg	15.3	4.0		
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	5.4 mg	1.48	1.0	3.46	Stott et al. 2013a, b
		10.8 mg	3.98	1.5	12.51	
		10.8 mg	6.48	4.0	34.99	
		(comida)				
		21.6 mg	5.40	1.0	24.69	
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	10 mg	4.90	4.4	15.30	Guy and Robson 2003a
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	10 mg	5.54	1.6	13.95	Guy and Robson 2003b
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	20 mg	6.50	1.7	15.47	Guy and Flint 2003
<b>THC</b>	Sublingual	10 mg	5.66	3.1	16.77	Guy and Robson 2003a
<b>THC</b>	Sublingual	20 mg	5.77	1.8	13.64	Guy and Flint 2003
<b>THC</b>	Sublingual	5 mg	2.3	1.2	8.72	Klumpers et al. 2011

$C_{max}$ , concentración máxima;  $T_{max}$ , tiempo para alcanzar las concentraciones máximas;  $AUC_{0-\infty}$ , área bajo la curva concentración-tiempo desde tiempo 0 hasta infinito; THC, tetrahidrocannabinol; CBD, cannabidiol.

### 4.1.3. DISTRIBUCIÓN

En sangre, el THC se distribuye un 10 % en glóbulos rojos y un 90 % en plasma. En este último, tiene una unión a proteínas plasmáticas de entorno 95-99 %, principalmente a lipoproteínas (Hunt & Jones, 1980; Kelly & Jones, 1992). Esta propiedad junto con su carácter lipófilo hace que inicialmente se distribuya de forma amplia en tejidos muy irrigados como pulmones, corazón, cerebro e hígado. La rápida penetración a tejidos vascularizados se traduce en un rápido descenso en las concentraciones plasmáticas. A continuación, se distribuye a tejidos menos irrigados y al tejido graso, principal lugar de almacenamiento a largo plazo donde presenta una concentración  $10^4$  veces superior a las concentraciones observadas en plasma (Harvey et al., 1982). Debido a su alta lipofilia, y a su acumulación en tejido graso, el THC presenta un volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario ( $V_{d_{ss}}$ ) de 10 L/kg tras su administración endovenosa (Hunt & Jones, 1980; Wall et al., 1983). Aun así, estudios posteriores muestran variabilidad en su estimación, siendo de 1-5 L/kg tras la administración endovenosa (Kelly & Jones, 1992; Wolowich et al., 2019).

Estudios preclínicos han observado que del total de la dosis endovenosa de THC administrada (2 mg/kg) alrededor del 1 % alcanza el cerebro y esta se correlacionan con los efectos psicoactivos evaluados, lo que resalta la potencia psicoactiva del mismo (Gill & Jones, 1972). Las bajas concentraciones en cerebro se atribuyen a la alta velocidad de transporte del THC dentro y fuera del SNC (Calapai et al., 2020). Por el contrario, su metabolito activo 11-hidroxitetrahidrocannabinol (11-OH-THC) presenta una mayor y más rápida distribución a cerebro, que podría indicar que este también es responsable de los efectos del THC a nivel central, en especial tras su administración oral (Gill & Jones, 1972). Mientras las concentraciones plasmáticas de THC están disminuyendo, las concentraciones a nivel de cerebro siguen aumentando (McIsaac et al., 1971; Ohlsson et al., 1980), lo que provoca que las concentraciones en cerebro y plasma se correlacionen de forma negativa. En esta misma línea, en estudios con primates se ha observado que las concentraciones en cerebelo y córtex occipital son superiores a las concentraciones en sangre 24 h después de la última dosis tras la administración intramuscular de dosis diarias crecientes durante 3 semanas (0.1-1.0 mg/kg)

(Withey et al., 2020). Además, tras la administración oral, los niveles de THC en cerebro fueron entre 3 y 6 veces superiores a los observados tras su administración inhalada y permanecieron elevados durante 4 h, lo que indicaría una acumulación del THC en cerebro y explicaría sus efectos más duraderos tras la administración oral (Hlozek et al., 2017).

#### 4.1.4. METABOLISMO

El THC se metaboliza mediante procesos de hidroxilación microsomal y oxidación. Las enzimas del citocromo CYP450, principalmente las isoenzimas 2C9, y en menor medida 2C19 y 3A4, son las responsables del metabolismo de THC a 11-OH-THC, su principal metabolito psicoactivo (Watanabe et al., 2007). Este es oxidado después al metabolito inactivo THC-COOH (11-nor-9-carboxi-tetrahydrocannabinol). Las concentraciones plasmáticas del 11-OH-THC son de entorno al 10 % las del THC tras la administración fumada mientras que en el caso de la vía oral las concentraciones de ambos compuestos son similares (Huestis & Smith, 2014).

Su metabolismo se da principalmente a nivel de hígado, aunque también tiene lugar en otros tejidos que expresan CYP450 como son el intestino delgado, el cerebro, el corazón y los pulmones (Krishna & Klotz, 1994). Tras la fase de distribución inicial, el metabolismo del THC se ve condicionado por su lenta liberación por parte de los tejidos hacia la sangre.

#### 4.1.5. ELIMINACIÓN

El THC se caracteriza por presentar una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) larga posiblemente debido a su elevada acumulación en tejido graso. Se han calculado valores que oscilan entre 18 h y más de 72 h tras su administración endovenosa, pudiendo existir diferencias entre hombres (36 h) y mujeres (29 h), y entre consumidores habituales (28 h) y no consumidores (57 h) (Heuberger et al., 2015; Hunt & Jones, 1980; Lemberger et al., 1971; Ohlsson et al., 1982; Wall et al., 1983). Aun así, su rápida distribución y su lenta liberación por parte de los tejidos reservorios hace que los límites de cuantificación, así como la duración del estudio, puedan ser

factores limitantes para su estimación. En este sentido, utilizando dosis superiores y un período de medición de 10-15 días se determinó una  $t_{1/2}$  de 4.1 días tras la exposición inhalada a THC analizado mediante cromatografía de gases/masas (límite de detección de 0.02 ng/mL) (Ohlsson et al., 1982).

Por otro lado, se ha estimado una  $t_{1/2}$  de en torno a 25 h tras su administración oral aguda (Wall et al., 1983), valor similar al descrito más recientemente por Heuberger et al. (2015) tanto para la vía de administración oral, como endovenosa y pulmonar.

El THC presenta un aclaramiento de entre 10 y 40 L/h aproximadamente dependiendo de los estudios (Awasthi et al., 2018; Heuberger et al., 2015; Wall et al., 1983; Wolowich et al., 2019). Su valor aumenta cuando la administración endovenosa se administra después de recibir dosis orales durante 12 días (60 L/h) (Hunt & Jones, 1980) y no se han observado diferencias entre hombre y mujeres (Wall et al., 1983). Tras su administración sublingual el aclaramiento se ha visto reducido por la ingesta de comida (Stott et al., 2013a, 2013b). Esta variabilidad en el aclaramiento se puede explicar por variaciones en factores genéticos en CYP2C9, ya que los sujetos portadores de la variante alélica CYP2C9\*3 presentan una mayor exposición debido a una reducción en la actividad de este enzima de aproximadamente un 95% con respecto a metabolizadores sin alteraciones genéticas (Sachse-Seeboth et al., 2009).

El THC se elimina por lo general en forma de sus metabolitos hidrolizados y carboxílicos. 72 h después de su administración endovenosa se recuperó un 30 % de la dosis en heces y un 50% tras su administración oral, en esta última principalmente en forma de 11-OH-THC (Wall & Perez-Reyes, 1981). Por otro lado, se recuperó el 13-16 % de la dosis en la orina tras ambas administraciones (Wall et al., 1983). Se calcula que en 5 días un 80-90% del THC es eliminado (Huestis, 2007).

## 4.2. FARMACODINAMIA

### 4.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El THC es un agonista parcial del receptor cannabinoide CB1 y, en menor medida, del receptor CB2 (Pertwee, 2008), además de presentar afinidad por otros receptores no cannabinoideos (Morales et al., 2017). Presenta una afinidad ( $pK_i$ ) por el receptor CB1 de 7.49 (Govaerts et al., 2004). Este podría actuar como agonista y reproducir los efectos de los endocannabinoideos en zonas donde predomine AEA o podría comportarse como agonista parcial cuando actúe en zonas donde existan cannabinoideos con mayor afinidad como puede ser 2-AG, generando como resultado efectos de antagonista (Mackie, 2006). Por lo tanto, su acción sería la de inhibir la neurotransmisión de diferentes neurotransmisores dependiendo de la zona de acción como se ha descrito en el apartado 3.

### 4.2.2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

El THC induce un amplio rango de efectos dependientes de la dosis como: antiemético, orexigénico, antiespasmódico, analgésico, ansiolítico, subjetivos, psicotomiméticos, cognitivos y cardiovasculares.

#### 4.2.2.1. EFECTO ANTIEMÉTICO

El efecto antiemético del THC se produce debido a su unión con los receptores CB1 localizados en el SNC, en estructuras eméticas del tronco cerebral del complejo dorsal vagal (Van Sickle et al., 2003), lo que produce una inhibición de la liberación de serotonina, y sobre los receptores CB1 localizados en fibras nerviosas periféricas del sistema digestivo, donde inhibe la liberación de neurotransmisores de las neuronas motoras excitatorias, como la acetilcolina, lo que reduce la motilidad gastrointestinal (Darmani, 2010; Izzo et al., 2000). A dosis bajas, el THC produce el efecto antiemético debido a su acción a nivel central mientras



que a dosis altas actúa a nivel periférico (Darmani & Johnson, 2004). Como consecuencia, la administración tanto inhalada como oral de THC en pacientes sometidos a tratamiento con agentes quimioterápicos ha mejorado los síntomas de náusea y vómito (Chang et al., 1979; Frytak et al., 1979; Sallan et al., 1975; Sweet et al., 1981) presentando una eficacia similar e incluso mayor a la presentada por los antieméticos antagonistas de receptor dopaminérgico y serotoninérgico (Crawford & Buckman, 1986; Cunningham et al., 1988; Lane et al., 1991; Meiri et al., 2007; Pomeroy et al., 1986).

#### 4.2.2.2. EFECTO OREXIGÉNICO

Por otro lado, se ha descrito un efecto orexigénico por parte del THC. Este derivaría de su capacidad de regulación de la ingesta de alimentos y del balance energético. Este efecto se produce debido a la unión de THC con los receptores CB1 tanto a nivel periférico (en el tracto gastrointestinal) como central (modula la actividad de las neuronas hipotalámicas y mesolímbicas y del tronco del encéfalo). De esta forma controlaría la liberación de diferentes neuropéptidos tanto orexigénicos como anorexigénicos como leptina, ghrelina y glucocorticoides mediante los cuales revertiría la reducción de apetito y pérdida de peso asociados a situaciones patológicas o alteraciones fisiológicas (Cristino & Di Marzo, 2014). En estudios clínicos se ha observado que el THC, principalmente tras su administración oral pero también inhalada, resultaría efectivo para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con VIH, aumentando el porcentaje de grasa corporal y el apetito, y presentando una tendencia hacia un aumento de peso (Abrams et al., 2003; Beal et al., 1995; Struwe et al., 1993).

#### 4.2.2.3. EFECTO ANTIESPASMÓDICO

Se ha descrito que el sistema endocannabinoide también está relacionado con el control de la espasticidad relacionada con Esclerosis Múltiple (EM). Por un lado, los receptores cannabinoides CB1 controlan la espasticidad, y la reactividad cruzada entre el receptor CB1 y

CB2 deriva en el mismo efecto por parte de los agonistas CB2 (Pryce & Baker, 2007). Por otro lado, la inhibición de la degradación de endocannabinoides, así como la administración de agonistas del receptor cannabinoide se ha asociado a un descenso en la espasticidad (Baker et al., 2001). Además, en pacientes con EM, la expresión de los receptores cannabinoide, así como los niveles de AEA están aumentados, reflejando su papel protector (Benito et al., 2007; Jean-Gilles et al., 2009). El efecto se debe a la inhibición por parte de los cannabinoide del flujo de calcio y la liberación de glutamato a la vez que se reduce la excitabilidad activando los canales de potasio somáticos y dendríticos (Smith, 2010).

Mientras que algunos estudios han observado una reducción en la sintomatología y el dolor en pacientes con EM refractarios tras la administración fumada o inhalada de cannabis (Corey-Bloom et al., 2012; Meinck et al., 1989), la gran mayoría de estudios se han centrado en su administración oral y sublingual. Aunque la administración de dosis orales bajas (2.5-5 mg) de THC durante cuatro semanas no mostraron una mejoría en el tono muscular (Killestein et al., 2002), dosis a partir de 7.5 mg o inferiores durante un período de tratamiento más largo (15 semanas) sí produjeron una mejoría en la espasticidad en pacientes con EM (Ungerleider et al., 1987; Zajicek et al., 2005). Aun así, las principales investigaciones se han realizado evaluando la eficacia de los nabiximoles, mostrando en general una mejoría en la sintomatología de la EM (Collin et al., 2007, 2010; Novotna et al., 2011; Wade et al., 2004). La existencia de resultados contradictorios podría deberse, en parte, al uso de escalas diferentes para la valoración de la sintomatología (Fraguas-Sánchez & Torres-Suárez, 2018).

#### 4.2.2.4. EFECTO ANALGÉSICO

Los endocannabinoides actúan como mecanismo de retroalimentación negativa, regulando la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos que modulan diferentes funciones como el dolor. Los receptores CB1 se encuentran en diferentes estructuras involucradas en la señalización del dolor tanto a nivel periférico como central, mientras que los receptores CB2 intervendrían mediante una función más antiinflamatoria (Manzanares et al., 2006). Por otro lado, los cannabinoide, y en especial el CBD, presentan otras dianas que influirían en su efecto

analgésico como puede ser su acción sobre los receptores de serotonina (Russo et al., 2005), los receptores ionotrópicos (Muller et al., 2018), los receptores opioides (Cichewicz, 2004) así como inhibiendo la degradación y recaptación de AEA (Leweke et al., 2012), entre otros. En este sentido, los cannabinoides desarrollarían una actividad analgésica a partir de su acción simultánea sobre diferentes dianas farmacológicas, tanto a nivel periférico como central.

Diferentes estudios tanto clínicos como preclínicos han determinado una alteración del SEC en condiciones de dolor crónico (Mlost et al., 2019) lo que establece un vínculo entre los cannabinoides y el dolor. Aun así, la evidencia clínica es limitada. Mientras que en estudios preclínicos el THC se ha mostrado efectivo tanto para el tratamiento del dolor agudo como del dolor crónico, dependiendo del modelo de dolor aplicado y por lo general de forma dependiente de la dosis, los estudios clínicos sólo han resaltado su uso para el dolor neuropático crónico con resultados inconsistentes (Britch et al., 2017; Costa, 2007; Robson, 2005). Se ha observado que puede actuar de forma sinérgica con tratamientos basados en opioides, pudiendo recudir la dosis de estos (Narang et al., 2008) y, tras su administración fumada, se observó una reducción del dolor en condiciones asociadas a VIH (Abrams et al., 2007; Ellis et al., 2009).

#### 4.2.2.5. EFECTO ANSIOLÍTICO

Tras la administración aguda de THC en estudios preclínicos, se ha descrito un comportamiento bifásico, relacionado con la dosis, con respecto a la ansiedad (Rey et al., 2012). En situaciones fisiológicas existe una regulación negativa del estrés por parte del SEC por su acción sobre las terminaciones GABA y de glutamato que deriva en una baja producción de ACTH y glucocorticoides y consecuentemente en una situación no ansiogénica. En situaciones de estrés o de consumo crónico, la producción de endocannabinoides se ve reducida, lo que produce un aumento de la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) (Bhattacharyya et al., 2012; Lisboa et al., 2017) generando una situación ansiogénica.

A dosis bajas, el THC actuaría sobre las terminaciones de glutamato inhibiendo su liberación y como consecuencia reduciría la respuesta excitatoria o ansiogénica. Este efecto también

estaría mediado por la unión con otros receptores no cannabinoides, como el receptor 5-HT1A y los receptores opioides (Berrendero & Maldonado, 2002; Braida et al., 2007).

#### 4.2.2.6. EFECTOS SUBJETIVOS

La administración de THC también se relaciona con la aparición de efectos psicotrópicos de carácter subjetivo. Estos efectos subjetivos derivados de la administración de THC se han evaluado en numerosos estudios, tanto para consumidores crónicos como ocasionales de cannabis, utilizando diferentes formulaciones y se miden mediante diferentes cuestionarios. Los efectos de mayor intensidad se observan tras su administración endovenosa y tras su consumo en forma fumada con respecto a otras formulaciones terapéuticas e incluyen un aumento en el efecto “colocado”, en la ansiedad y en el cansancio (D’Souza et al., 2004; Wachtel et al., 2002). En el caso del efecto ansiogénico, este efecto se observa a dosis altas, al contrario que su efecto ansiolítico. A dosis altas, la activación de los receptores CB1 se daría en terminales GABA, lo que produciría un aumento en la señalización excitatoria derivando en un aumento en la actividad del eje HPA (Patel et al., 2014). De aquí el efecto ansiogénico derivado y que vendría influenciado por el hábito de consumo de los sujetos (Viveros et al., 2005). Por otro lado, contrasta el descenso en la calma y la relajación que se observó tras la administración endovenosa con el efecto de sedación y somnolencia observado tras su administración inhalada. En ambos casos los efectos fueron dependientes de la dosis. De forma similar, tras la administración oral de THC se han descrito aumentos dependientes de la dosis en diferentes efectos como “colocado”, “querer más de la sustancia”, “me gusta la sustancia”, sequedad de boca, mareo, ansiedad, sedación y excitación (Ballard, Bedi, et al., 2012; Curran et al., 2002; Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011; Martin-Santos et al., 2012; McDonald et al., 2003). De los diferentes efectos subjetivos evaluados tras el consumo del cannabis, “high” o “colocado” es el que suele ser más consistente, presente en más del 80 % de los estudios que utilizan cannabis o THC (Zuurman et al., 2009).

#### 4.2.2.7. EFECTOS PSICOTOMIMÉTICOS

La administración de THC también se relaciona con una predisposición a la aparición de síntomas psicóticos o psicotomiméticos, estando presentes en más de un 80 % de los estudios utilizando THC (Zuurman et al., 2009). El sistema endocannabinoide está involucrado en la aparición de síntomas psicóticos, donde se ha visto una sobreexpresión de AEA y de la enzima responsable de la hidrólisis de 2-AG a nivel de córtex prefrontal en pacientes con esquizofrenia (Giuffrida et al., 2004; Volk et al., 2013), así como un aumento en la expresión o afinidad del receptor cannabinoide CB1 (V. S. Dalton et al., 2011; Jenko et al., 2012). La administración endovenosa e inhalada se ha relacionado con un aumento generalmente dependiente de la dosis de los síntomas psicóticos (S Bhattacharyya et al., 2010; D'Souza et al., 2004, 2008; Englund et al., 2013; D. Freeman et al., 2015; Fusar-Poli et al., 2009; Martin-Santos et al., 2012; Mason et al., 2008, 2009; Morgan et al., 2018; Morrison et al., 2009), que se relaciona con un descenso de la actividad en el cuerpo estriado (S Bhattacharyya et al., 2010). Estos efectos son debidos, al menos en parte, por la modulación dopaminérgica derivada de la acción del THC sobre los receptores cannabinoideos localizados en el SNC (Howes et al., 2012; Voruganti et al., 2001), aunque otros neurotransmisores están involucrados en la pato fisiología de las alucinaciones y podrían verse afectados por la administración de cannabinoideos (Kumar et al., 2009). De entre los efectos observados destacan la aparición de paranoia, un aumento en la desorganización cognitiva y la aparición de alteraciones perceptuales. Estos tienen una afectación más pronunciada sobre sujetos jóvenes no consumidores con respecto a consumidores adultos (Marconi et al., 2016) y en personas con rasgos esquizotípicos (D'Souza et al., 2005; Mason et al., 2009), existiendo vulnerabilidad genética (Murray et al., 2014; Power et al., 2014).

#### 4.2.2.8. EFECTOS COGNITIVOS

Uno de los efectos comúnmente asociados al consumo de cannabis es la alteración en la memoria. La densidad de receptores CB1 en el SNC es especialmente notable en regiones presinápticas de áreas involucradas en procesos de aprendizaje y de memoria como son el hipocampo, el córtex prefrontal, los ganglios basales (tálamo anterior) y el cerebelo. Como

consecuencia, la administración de cannabinoides altera el funcionamiento de diferentes sistemas cognitivos como el GABAérgico, el glutamatérgico, el dopaminérgico, el colinérgico y el serotoninérgico (Albayram et al., 2016; Covey et al., 2017; Gessa et al., 1998; Haj-Dahmane & Shen, 2011; Kawamura et al., 2006; Viñals et al., 2015). En este sentido, algunos estudios han observado cambios estructurales y/o funcionales a nivel del SNC asociados al consumo de cannabis (S Bhattacharyya et al., 2012; Hermann et al., 2007; Ilan et al., 2004; Jager et al., 2006; Matochik et al., 2005; W. Wilson et al., 2000; Yücel et al., 2008), con una afectación más marcada en consumidores jóvenes (Jacobsen et al., 2004; Solowij et al., 2011; W. Wilson et al., 2000).

A nivel cognitivo, el THC produce alteraciones en la memoria episódica verbal (Ranganathan & D'Souza, 2006), además de una alteración en la memoria de trabajo, el aprendizaje, la atención, el control psicomotor y el procesamiento de las emociones, con efectos inconsistentes sobre la fluencia verbal (Freeman et al., 2019; Kroon et al., 2021). Estos efectos, concretamente sobre el aprendizaje y la memoria verbal, aparecen tras la administración tanto aguda como crónica de THC (Pope et al., 2001; Solowij et al., 2002). Se ha observado un efecto de deterioro cognitivo tras su administración por vía endovenosa, inhalada y oral (Curran et al., 2002; D'Souza et al., 2004; Englund et al., 2013; Hart et al., 2001; Ilan et al., 2005; Morgan et al., 2018; Morrison et al., 2009; Theunissen et al., 2015; Wesnes et al., 2010) comportándose de forma dependiente de la dosis. Con respecto a la memoria de trabajo, los resultados son inconsistentes lo que podría deberse a la gran variedad de test utilizados para su evaluación y, en el caso de la vía oral, también podría influir el hecho de que se alcancen concentraciones plasmáticas inferiores (Curran et al., 2002). Aun así, los efectos sobre la memoria podrían depender también de variaciones genéticas (Henquet et al., 2006).

#### 4.2.2.9. EFECTOS CARDIOVASCULARES

Los estudios clínicos muestran que la administración de THC produce un efecto de taquicardia mediada, al menos parcialmente, por su unión con los receptores CB1. Este efecto se produce como consecuencia de una estimulación del sistema nervioso simpático junto con

una inhibición de la actividad parasimpática (O'Sullivan, 2014). Es un efecto que se ha mostrado dependiente de la dosis y que varía de intensidad en función de la vía de administración, además de estar sujeto a un efecto de tolerancia (Ballard, Bedi, et al., 2012; Hunt & Jones, 1980; Karniol et al., 1974; Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011; Martin-Santos et al., 2012; McDonald et al., 2003; Ohlsson, Lindgren, et al., 1980; Sidney, 2002; Zuurman et al., 2009). En este sentido, tras su administración inhalada, se ha observado una taquicardia dependiente de la dosis (Hart et al., 2001; Hunault et al., 2009), con un efecto más relevante cuanto menor sea el consumo habitual de cannabis (Ponto et al., 2004; Solowij et al., 2019; Wachtel et al., 2002). En línea con el resto de efectos, el efecto producido tras la administración fumada de marihuana es más elevado que el observado por vía oral (Cooper et al., 2013). Incluso algunos estudios no han mostrado efecto taquicárdico tras la administración oral (Fusar-Poli et al., 2009; Martin-Santos et al., 2012; McDonald et al., 2003).

Sin embargo, los efectos sobre la presión sanguínea son más variables, donde se observan vasodilataciones transitorias, vasoconstricciones, respuestas dependientes del tiempo e incluso una ausencia de efecto (Bedi et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2009; Jones, 2002; Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011; Martin-Santos et al., 2012; Wachtel et al., 2002).

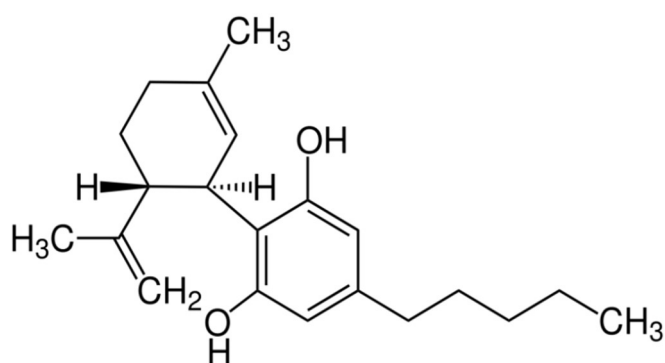
#### 4.2.3. EFECTOS TERAPÉUTICOS APROBADOS

Las autoridades regulatorias como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han autorizado el uso de THC sintético para el tratamiento de condiciones médicas determinadas como son el tratamiento de las náuseas y vómitos refractarios asociados a la quimioterapia en pacientes con cáncer, así como para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con VIH (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018; U.S. Food and Drug Administration, 2021). Los medicamentos autorizados (comprimido oral) son: Dronabinol (Marinol®), un derivado sintético del THC, y Nabilone (Cesamet®), compuesto por un análogo sintético del THC. Además, también está autorizado el uso de Sativex®, una solución de pulverización

bucal compuesta por 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD, para el tratamiento de los síntomas relacionados con la rigidez muscular o espasticidad asociada a EM.

## 5. CANNABIDIOL

El CBD es otro de los principales componentes del cannabis aislado por Adams, Hunt y Clark en 1940. Se suele hacer referencia al enantiómero (-)-CBD. Al igual que el THC es un compuesto altamente lipófilo y tanto su fórmula molecular como peso molecular coinciden con los del THC:  $C_{21}H_{30}O_2$  y 314,47 g/mol, respectivamente (Figura 4).



**Figura 4.** Representación de la estructura química del CBD.

### 5.1. FARMACOCINÉTICA

El perfil farmacocinético del CBD no se ha estudiado tan extensamente como es el caso del THC.

#### 5.1.1. ABSORCIÓN

El grado de absorción variará dependiendo de la vía de administración. Tras su administración fumada, el CBD presenta una biodisponibilidad del 31 %, y sus  $C_{max}$  se observan entre 3 y 15 minutos tras su administración (Ohlsson et al., 1986), si bien la biodisponibilidad en



consumidores crónicos es 1.28 veces mayor a la observada en consumidores ocasionales (Liu et al., 2020).

También su administración oral presenta una absorción más lenta que la fumada, y su biodisponibilidad es menor (32 veces inferior) (Cox et al., 2019). Tras la administración oral de dosis de entre 40 mg y 800 mg las concentraciones máximas, que presentaron gran variabilidad, se observaron entorno las 2-3 h post dosis (Fusar-Poli et al., 2009; Haney et al., 2016; Manini et al., 2015), incluso con la coadministración de THC (Aguirell et al., 1981). Tras la administración en forma de solución oral la absorción es lenta, observándose las concentraciones máximas entorno las 4-5 h. Las concentraciones máximas, así como la exposición, aumentan con la dosis (dosis orales únicas de 1500 mg a 6000 mg) (Taylor et al., 2018) aunque otros estudios han descrito un efecto de saturación en la absorción a dosis altas de 4000 mg (Lim et al., 2020; Schoedel et al., 2018). Al igual que el THC, presenta un importante efecto de primer paso, lo que provoca una escasa biodisponibilidad oral de cerca del 6 % en humanos (Lim et al., 2020; Ohlsson et al., 1986; Ohlsson, Lindgren, et al., 1980), y su exposición aumenta hasta 4 veces tras la administración de comida (Birnbaum et al., 2019) o mediante el uso de sistemas auto emulsionables de administración de fármacos (Millar et al., 2020).

### 5.1.2. ABSORCIÓN SUBLINGUAL

Solo existe un estudio donde se ha determinado la farmacocinética del CBD sublingual tras su administración única. En este caso, CBD presentó un tiempo de latencia medio de 30 minutos y las concentraciones máximas se alcanzaron a las 2 h y con una menor biodisponibilidad que el THC (Guy & Flint, 2003).

Como se ha comentado antes para el THC, las formas sublinguales se suelen administrar en forma de nabiximoles. Guy y Flint (2003) mostraron que no existen diferencias en el perfil farmacocinético de CBD cuando se administra sólo o en combinación con THC, a excepción de un ligero aumento de la concentración máxima media tras la administración de nabiximoles con respecto a la administración de CBD. Tras la administración de dosis de 5.4-21.6 mg, la

absorción de CBD en forma de nabiximoles es dosis dependiente (Guy & Flint, 2003; Guy & Robson, 2003a, 2003b; Karschner et al., 2011; Sellers et al., 2013; Stott et al., 2013b) y aumenta tras la ingesta de comida (Nadulski et al., 2005; Stott et al., 2013a), estimándose una biodisponibilidad de 0.9 % en condiciones de ayunas y de 6.2 % tras la ingesta de comida (Lim et al., 2020). Por el contrario, tras la administración sublingual de THC y CBD a una ratio 1:1, las concentraciones de CBD no parecen aumentar con la dosis (Guy & Flint, 2003; Guy & Robson, 2003b, 2003a), aunque puede deberse a que en los estudios de Guy y Robson (2003a, 2003b) dieron comida antes de su administración aumentando así su exposición. En la tabla 3 se resumen los parámetros farmacocinéticos medios obtenidos tras la administración oral y sublingual de CBD recogidos de la literatura.

**Tabla 3.** Comparación de los parámetros farmacocinéticos medios del CBD tras su administración oral y sublingual.

<b>Fármaco</b>	<b>Vía de administración</b>	<b>Dosis de CBD</b>	<b>C<sub>max</sub></b> (ng/mL)	<b>T<sub>max</sub></b> (h)	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> (h·ng/mL)	<b>Referencia</b>
<b>CBD oral + fentanilo endovenoso</b>	Oral	400 mg + 0.5 µg/kg	181.2	3.0		Manini et al., 2015
		400 mg + 1 µg/kg	114.2	1.5		
		800 mg + 0.5 µg/kg	221.1	3.0		
		800 mg + 1 µg/kg	157.1	4.0		
		800 mg	77.9	3.0		
<b>CBD</b>	Oral	800 mg	77.9	3.0		Haney et al., 2016
<b>THC+CBD</b>	Oral	5.4 mg	0.93	1.0		
<b>Epydiolex</b>	Oral	750 mg	336.2	5.1	1683.3	Schoedel et al., 2018
		1500 mg	524.5	6.1	2713.0	

		4500 mg	426.9	4.1	2290.3	
<b>Epydiolex</b>	Oral	1500 mg	292.4	4.0	1618.0	Taylor et al., 2018
		3000 mg	533.0	5.0	2802.0	
		4500 mg	722.1	5.0	3426.0	
		6000 mg	782.0	5.0	3900.0	
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	20 mg	1.5	1.4	14.8	Sellers et al., 2013
		60 mg	4.8	1.5	60.3	
		90 mg				
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	10 mg	≈0.5			Schoedel et al., 2011
		20 mg	≈1.5			
		40 mg	≈2.5			
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	5 mg	1.6	3.7		Karschner et al., 2011
		16 mg	6.7	4.0		
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	5 mg	0.39	1.0	1.66	Stott et al. 2013b
		10 mg	1.15	1.4	5.64	
		20 mg	2.17	1.0	13.28	
<b>Nabiximoles</b>	Sublingual	10 mg	2.05	3.5	7.81	Atsmon et al., 2018
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	10 mg	3.33	4.2	11.97	Guy and Robson 2003a
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	10 mg	2.5	1.6	7.12	Guy and Robson 2003b
<b>THC+CBD</b>	Sublingual	20 mg	2.58	1.7	9.65	Guy and Flint 2003
<b>CBD</b>	Sublingual	20 mg	2.05	2.2		Guy and Flint 2003

$C_{max}$ , concentración máxima;  $T_{max}$ , tiempo para alcanzar las concentraciones máximas;  $AUC_{0-\infty}$ , área bajo la curva concentración-tiempo desde tiempo 0 hasta infinito; THC, tetrahidrocannabinol; CBD, cannabidiol.

### 5.1.3. DISTRIBUCIÓN

El CBD, al igual que el THC, tiene una unión a los glóbulos rojos del 10 % y una alta unión a proteínas plasmáticas, superior al 90 % (Devinsky et al., 2014; Landmark & Brandl, 2020). Debido a su alta lipofilidad, el volumen de distribución de CBD (32 L/kg) tras su administración endovenosa (Ohlsson et al., 1986) es mayor que el de THC (Hunt & Jones, 1980; Lemberger et al., 1971; Wall et al., 1983). Presenta una distribución preferente hacia el tejido graso, cerebro y otros tejidos (Siemens et al., 1980), observándose concentraciones en cerebro superiores a las del THC tras su administración endovenosa (Ohlsson et al., 1986).

### 5.1.4. METABOLISMO

El metabolismo del CBD se da principalmente a nivel hepático, donde, en general, es metabolizado por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A4 del CYP450, aunque las isoenzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6 también participan en el metabolismo de CBD (Jiang et al., 2011). De este modo, el CBD es hidrolizado a 7-hidroxi cannabidiol (7-OH-CBD) y después a numerosos metabolitos secundarios.

### 5.1.5. ELIMINACIÓN

El CBD presenta una semivida de eliminación larga, de aproximadamente 18-30 h (Hunt & Jones, 1980; Ohlsson et al., 1982, 1986), tras su administración endovenosa e inhalada y de 2-5 días tras una exposición oral durante 6 semanas con mediciones hasta las 7 semanas (Consroe et al., 1991).

El aclaramiento estimado para el CBD tras su administración endovenosa oscila entre 58-94 L/h (Ohlsson et al., 1986). Este es principalmente eliminado vía fecal y en menor medida vía urinaria, en gran parte en forma no conjugada a diferencia del THC (Ujváry & Hanus, 2016).

## 5.2. FARMACODINAMIA

### 5.2.1. MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción del CBD no se conoce por completo a día de hoy. Es un compuesto con múltiples dianas: puede interactuar con receptores cannabinoides, aunque también con otros receptores no cannabinoides. Por un lado, presenta una afinidad baja por los receptores cannabinoides, donde actuaría como modulador alostérico negativo no competitivo del receptor CB1 (Laprairie et al., 2015) así como agonista inverso del receptor CB2 (Thomas et al., 2007). Por otro lado, el CBD se une a otros receptores como los receptores de glicina ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 1\beta$  y  $\alpha 3$ ), los opioides ( $\mu$  y  $\delta$ ), los serotoninérgicos (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>3</sub>), los de acetilcolina de tipo nicotínicos (nAChRs, del inglés nicotinic acetylcholine receptor), los activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR) y los acoplados a proteína G 55 (Pertwee, 2008). Además, puede interactuar a nivel de canales iónicos, como los canales TRPV1, y aumentar los niveles de EAE inhibiendo su recaptación e inhibiendo la acción de FAAH (Campos et al., 2012; Elmes et al., 2015).

### 5.2.2. EFECTOS FARMACOLÓGICOS

#### 5.2.2.1. EFECTO ANTIEPILEPTICO

Su uso como posible tratamiento de pacientes con epilepsia se remonta a la década de 1980. Las principales evidencias se han encontrado en estudios preclínicos mientras que en estudios clínicos existe disparidad de resultados (Reddy & Golub, 2016). Diferentes estudios clínicos han mostrado una mejora en la sintomatología de epilepsias refractarias. Cunha et al., (1980) realizaron un estudio clínico con 15 pacientes con epilepsia generalizada secundaria. Tras el tratamiento con 200-300 mg diarios de CBD durante 4 meses observaron una remisión casi completa de las convulsiones en la mitad de los pacientes, mientras que 3 de ellos mostraron una mejora parcial. De forma similar, estudios más recientes han observado un descenso en la

frecuencia de convulsiones refractarias con dosis diarias de entre 5 mg/kg y 50 mg/kg de CBD (Devinsky et al., 2016, 2017, 2018; Hess et al., 2016) pudiendo permitir reducir la dosis de otros antiepilépticos (Geffrey et al., 2015). Este efecto implicaría múltiples mecanismos de acción, incluyendo la modulación GABAérgica, la modulación de la señalización cannabinoide y la movilización de calcio asociada a los receptores GPR55, TRPV1, y mitocondriales (Lazarini-Lopes et al., 2020).

#### 5.2.2.2. EFECTO ANSIOLÍTICO

Por otro lado, el CBD también tiene propiedades ansiolíticas asociadas a un cambio en la actividad funcional de las áreas corticales límbica y paralímbica (Crippa et al., 2004; Fusar-Poli et al., 2009). Diferentes estudios clínicos han demostrado la efectividad del CBD para revertir la ansiedad provocada tanto por la administración de THC (Bhattacharyya et al., 2010; Karniol et al., 1974; Zuardi et al., 1982a) como debida a situaciones estresantes (Zuardi et al., 1993), presentando un comportamiento de la curva dosis-respuesta en forma de campana (Zuardi, Rodrigues, et al., 2017). En el caso del CBD, este no presenta un efecto ansiogénico a dosis altas como en el caso del THC. Aunque no se ha determinado el mecanismo mediante el cual ejerce este efecto, parece tener relevancia la interacción que tiene con los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> o su interacción con el sistema endocannabinoide bloqueando el metabolismo o la recaptación de AEA, entre otros (Zuardi, Crippa, et al., 2017).

#### 5.2.2.3. EFECTO ANTIPSICÓTICO

El sistema endocannabinoide parece tener un rol en la fisiopatología de la esquizofrenia y el CBD ha mostrado tener propiedades antipsicóticas tras su administración prolongada en pacientes con esquizofrenia refractaria (Leweke et al., 2012; Zuardi et al., 1995; Zuardi, Hallak, et al., 2006), pero no tras su administración aguda (Hallak et al., 2010). Tras su administración crónica se ha mostrado equiparable a amisulprida con la ventaja de no presentar los efectos secundarios que este conlleva (Leweke et al., 2012). Por sí solo, el CBD no se ha relacionado

con la aparición de efectos psicotomiméticos y se ha visto su capacidad para reducir los síntomas inducidos por compuestos psicóticos como la ketamina (Bosi et al., 2003) exhibiendo un perfil similar a antipsicóticos atípicos (Zuardi, Crippa, et al., 2006). Dicho efecto podría ser mediado por diferentes mecanismos como la inhibición de la degradación o recaptación de AEA. En este sentido, se ha observado que tratamientos prolongados de CBD provocan un aumento en los niveles de AEA (Elmes et al., 2015; Leweke et al., 2012). También se ha propuesto que la mediación para este efecto se debe a su acción sobre los canales TRPV1 o su acción sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> (Bisogno et al., 2001; Sonogo et al., 2016), entre otros.

#### 5.2.2.4. EFECTO ANTIESPASMÓDICO

Como se ha comentado antes, el uso de THC y de nabiximoles ha mostrado ser efectivo para el tratamiento de la sintomatología de la EM, con especial énfasis en la espasticidad. En este sentido, los nabiximoles han mostrado tener un perfil más ventajoso que el uso único de THC. Por un lado, esto deriva de la capacidad del CBD de revertir los efectos a nivel del SNC inducidos por el THC (comentado en el apartado 5.2.3), permitiendo administrar dosis más altas de THC y potenciando la señalización de los receptores CB1. Por otro lado, el CBD presentaría efectos antiespasmódicos potenciando la señalización de glicina, inhibiendo la degradación de AEA y ejerciendo propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antiexcitotóxicas (Baker et al., 2001; Mecha et al., 2013; Xiong et al., 2012).

#### 5.2.2.5. EFECTOS NO DESEADOS

Los principales efectos no deseados derivados de la administración del CBD se han observado en estudios *in vitro* y preclínicos a concentraciones que generalmente no se alcanzan en estudios clínicos. Algunos de los efectos que se han descrito son la alteración de la viabilidad celular, la reducción de la capacidad de fecundación o la inhibición del metabolismo hepático o transporte. A nivel clínico, el CBD muestra un perfil seguro a nivel de reacciones adversas

psicotrópicas y fisiológicas, donde su uso crónico y dosis de hasta 1500 mg/día no han inducido ningún efecto tóxico similar al THC y mayoritariamente ha tenido un comportamiento similar al del placebo (Grotenhermen et al., 2017). En estudios clínicos en condiciones patológicas, los principales acontecimientos adversos que se han observado tras la administración de CBD (2-50 mg/kg diarios) han sido sensación de cansancio, diarrea, náusea y vómito, y somnolencia y, en algunos casos, alteraciones hepáticas leves (Devinsky et al., 2016, 2017, 2018; Thiele et al., 2018). De forma similar, dosis diarias altas (10-700 mg) no produjeron ninguna alteración a nivel neurológico o clínico (Bhattacharyya et al., 2010; Consroe et al., 1991; Cunha et al., 1980).

### 5.2.3. EFECTOS PROTECTORES FRENTE A THC

Una de las principales ventajas que ofrece el CBD a nivel terapéutico es la capacidad de revertir algunos de los efectos no deseados producidos por el THC, en especial los efectos ansiogénicos, la alteración cognitiva y los efectos psicomiméticos, sin interferir e incluso potenciando los efectos terapéuticos del THC (Dalton et al. 1976; Karniol et al. 1974; Zuardi et al. 1982).

Varios estudios han evaluado si el CBD puede revertir el efecto ansiogénico observado tras la administración de THC con resultados contradictorios. Mientras algunos autores como Karniol et al., (1974) y Zuardi et al., (1982) han mostrado la reversión del efecto ansiogénico observado tras la administración de THC cuando este se coadministra con CBD, otros autores no han mostrado que haya un descenso de la ansiedad provocada por la administración de cannabis con bajo contenido de CBD cuando se compara con la administración de cannabis con alto contenido de CBD (Ilan et al., 2005). En la misma línea, la ansiedad inducida por la administración oral de THC no fue diferente a la inducida por dosis equivalentes de Sativex® (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011).

Por otro lado, existe controversia con respecto al posible efecto antipsicótico de CBD. En algunos estudios se ha mostrado su capacidad para revertir el efecto psicomimético inducido por la administración de THC (Sagnik Bhattacharyya et al., 2010; Englund et al., 2013; Leweke



et al., 2000; Zuardi et al., 1982), independientemente del uso inhalado de cannabis con alto y bajo contenido en CBD, donde además se ha mostrado una mayor reducción de los efectos psicóticos cuando el contenido de CBD es mayor (Schubart et al., 2011). Por contra, otro estudio observó que la administración inhalada de THC (8 mg) tanto sólo como en combinación con CBD (16 mg) produjo efectos similares tanto en consumidores habituales como ocasionales independientemente del perfil esquizotípico del paciente (Morgan et al., 2018).

Con respecto a los efectos cognitivos, Morgan et al., (2010) observaron que la administración inhalada de cannabis con alto contenido en CBD revertía las alteraciones en la memoria producidas por el cannabis con bajo contenido en CBD. También el pretratamiento oral con CBD redujo las alteraciones cognitivas producidas por la administración endovenosa de THC (Englund et al., 2013). El CBD fue capaz de revertir las alteraciones a nivel de la memoria episódica pero no a nivel de la memoria de trabajo. Al igual que pasaba con las dos situaciones anteriores, en esta también existen resultados contradictorios con respecto al efecto protector del CBD a nivel cognitivo (Morgan et al., 2018).

Referente a los efectos subjetivos, aunque el CBD ha mostrado indicios de revertirlos (Dalton et al., 1976; Karniol et al., 1974; Zuardi et al., 1982), otros estudios han observado los mismos efectos en cannabis con alto y bajo contenido en CBD (Hindocha et al., 2015; Ilan et al., 2005; Morgan et al., 2010) o con la previa administración del mismo vía oral (Haney et al., 2016).

También a nivel cardiovascular habría indicios de que el CBD podría reducir el aumento en la frecuencia cardíaca inducida por el THC. Karniol et al. (1974) observaron que la coadministración de dosis orales altas de CBD (30-60 mg) con dosis orales de THC (30 mg) reducía la aceleración de la frecuencia cardíaca inducida por el THC sólo. Este efecto no se observó cuando la dosis de CBD era baja (15 mg), en este caso aumentando más la frecuencia cardíaca en línea con lo observado en estudios más recientes tras su administración vaporizada (Solowij et al., 2019). Aun así, otros estudios no han descrito dicho efecto protector por parte del CBD (Dalton et al., 1976; Guy & Robson, 2003a; Haney et al., 2016; Ilan et al., 2005; Zuardi et al., 1982).

#### 5.2.4. EFECTOS TERAPÉUTICOS APROBADOS

La administración de CBD, al igual que el THC, se asocia a diferentes efectos terapéuticos. Hasta el momento, tanto la FDA como la EMA han reconocido su efecto terapéutico para el tratamiento de crisis convulsivas refractarias en pacientes diagnosticados de Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de Dravet, así como para el tratamiento de esclerosis tuberosa (European Monitoring Centre for Drugs and Addiction, 2018; U.S. Food and Drug Administration, 2021), autorizando su uso en forma de solución oral (100 mg/mL de CBD). Para tal fin, se utiliza una solución oral que contiene 100 mg de cannabidiol: Epidyolex®.

### 6. INTERACCIÓN ENTRE THC Y CBD

Pese a los indicios del papel protector que puede tener el CBD sobre los efectos no deseados del THC, existen resultados contradictorios y una importante variabilidad interindividual en los efectos observados.

Además, el mecanismo exacto de esta posible interacción es desconocido a día de hoy. Mientras que hay autores que defienden una interacción farmacocinética, hay otros que se decantan por una interacción farmacodinámica e incluso otros que contemplan ambas.

#### 6.1. INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA

Existen estudios que indican una posible interacción a nivel farmacocinético entre el THC y el CBD, este último provocando una alteración en la distribución y/o el metabolismo del THC cuando se administra previamente (Zuardi, Hallak, et al., 2012).

Por un lado, esta interacción se defiende por el hecho que tanto THC como CBD se metabolizan por el CYP450 (isoenzimas CYP3A4 y por CYP2C9), haciendo plausible una interacción farmacocinética a nivel enzimático o de transportadores hepáticos. Las principales evidencias se han encontrado en estudios in vitro donde el CBD ha sido capaz de inhibir la CYP450 (2C y 3A) (Zendulka et al., 2016) ralentizando así el metabolismo de THC y

consecuentemente aumentando sus concentraciones como se ha observado también en estudios preclínicos (Bornheim & Grillo, 1998; Britch et al., 2017; Hlozek et al., 2017; Klein et al., 2011; Withey et al., 2020). Esta interacción se ha observado generalmente en estudios preclínicos a dosis más altas (30 mg/kg) que las utilizadas en estudios clínicos.

Otro mecanismo propuesto para explicar dicha interacción es la inhibición por parte del CBD de la glicoproteína-p transportadora ABC responsable del transporte de THC fuera de la barrera hematoencefálica (Zhu et al., 2006). En esta línea, la administración de CBD previa a la administración de THC aumentó los niveles del mismo a nivel del cerebro (Klein et al., 2011; Reid & Bornheim, 2001), efecto que presentó resultados dispares cuando ambos compuestos se administraron de forma simultánea (Hlozek et al., 2017; Reid & Bornheim, 2001; Withey et al., 2020).

Aun así, la evidencia de una interacción farmacocinética a nivel de estudios clínicos presenta resultados inconsistentes que pueden estar relacionados con la vía de administración y/o con la administración en consumidores crónicos de marihuana. Mientras que la preadministración oral de CBD no provocó alteraciones en la farmacocinética de THC endovenoso (Hunt et al., 1981) así como tampoco la coadministración de ambos por vía oral (Karschner, Darwin, Goodwin, et al., 2011; Nadulski et al., 2005), la biodisponibilidad de THC aumentó tras su administración en forma vaporizada con dosis altas de CBD en consumidores crónicos, a pesar de que este cambio en la biodisponibilidad no se observó con dosis bajas de CBD (Liu et al., 2020).

## 6.2. INTERACCIÓN FARMACODINÁMICA

Por otro lado, el amplio rango de mecanismos de acción propuestos para el CBD hace que este pueda actuar de forma directa o indirecta sobre los receptores cannabinoides CB1 dando lugar a una interacción farmacodinámica con el THC. En este sentido se ha descrito que el CBD actúa como modulador alostérico negativo del receptor cannabinoide CB1 (Laprairie et al., 2015). Paralelamente, también se ha descrito que el CBD es capaz tanto de inhibir la enzima

FAAH, responsable del metabolismo del endocannabinoide AEA, como de competir por las proteínas responsables del transporte de la misma, aumentando como consecuencia sus concentraciones y la actividad de esta sobre el receptor CB1 (Bisogno et al., 2001; Elmes et al., 2015).

La unión del CBD con otros receptores también podría resultar en una interacción con la actividad del THC sobre el receptor cannabinoide CB1. Se ha observado que la administración de CBD junto con THC revierte el aumento en la expresión de c-Fos inducido por el THC (Todd & Arnold, 2016). Este efecto se explicaría por la acción de CBD sobre los receptores TRPV1 que, en situaciones de coexpresión con el receptor CB1, este opondría los efectos producidos por la activación del receptor CB1 (Lisboa & Guimarães, 2012)

Además, cuando se han estudiado los efectos del THC y el CBD sobre el SNC, se ha observado que ambos producen efectos opuestos en la función cerebral regional durante la realización de diferentes pruebas (Bhattacharyya et al., 2010; Crippa et al., 2004).

Aun existiendo evidencias de dicha interacción, Zuardi et al., (2012) evidencian que la interacción es compleja, con diferentes factores afectándola como son la dosis, la dosis relativa de ambos compuestos, el intervalo de administración, el efecto evaluado y la especie estudiada.

Con respecto a la dosis, podríamos considerar ratios altas de CBD: THC producen menos efectos psicóticos que ratios bajas (Solowij et al., 2019; Zuardi et al., 2012). Aun así, estudios en primates han determinado que ratios inferiores son suficientes para atenuar los efectos cognitivos del THC (Jacobs et al., 2016; Wright et al., 2013). La existencia de resultados contradictorios hace que también se proponga la posibilidad de que la interacción entre ambos se produzca a concentraciones bajas de THC independientemente de la ratio (Britch et al., 2017).

No hay que descartar que la habilidad del CBD para modular los efectos del THC podría estar influenciada por variaciones genéticas del sistema endocannabinoide (Hindocha et al., 2020).

# HIPÓTESIS

Tanto el THC como el CBD están alzándose como alternativa terapéutica para enfermedades en las que otros fármacos indicados dejan de ser eficaces o como opción para enfermedades para las que aún no se ha encontrado un tratamiento efectivo. Aunque el comportamiento farmacocinético y los efectos farmacodinámicos del THC se han estudiado con más profundidad que los del CBD, ambos aún presentan muchas incógnitas. Esta incertidumbre se hace aún mayor cuando ambos compuestos se administran conjuntamente.

En el presente trabajo partimos de las hipótesis de que:

- La administración sublingual de 7.5 mg de THC estará relacionada con ligeros efectos fisiológicos, psicotrópicos y cognitivos; estos efectos no se verán tras la administración de 7.5 mg de CBD.
- La coadministración sublingual de THC y CBD (7.5 mg de cada uno) presentará menos efectos fisiológicos, psicotrópicos y cognitivos que tras la administración de THC debido a una interacción a nivel farmacodinámico.

# OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es cuantificar la interacción farmacológica entre THC y CBD a nivel farmacocinético y farmacodinámico. Como objetivos concretos se plantearon:

1. Evaluar los efectos psicotrópicos producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de THC.
2. Evaluar los efectos psicotrópicos producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de CBD.
3. Evaluar la interacción de THC y CBD a nivel de efectos subjetivos psicotrópicos tras la administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y CBD.
4. Evaluar los efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la temperatura producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de THC.
5. Evaluar los efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la temperatura producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de CBD
6. Evaluar la interacción de THC y CBD a nivel de los efectos sobre la frecuencia cardíaca, la presión arterial (sistólica y diastólica) y la temperatura tras la administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y CBD.
7. Evaluar los efectos cognitivos producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de THC.
8. Evaluar los efectos cognitivos producidos por la administración sublingual de 7.5 mg de CBD.
9. Evaluar la interacción de THC y CBD sobre los efectos cognitivos tras la administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y CBD.
10. Estudiar la farmacocinética de THC tras una administración única de 7.5 mg vía sublingual en voluntarios sanos.
11. Estudiar la farmacocinética de CBD tras una administración única de 7.5 mg vía sublingual en voluntarios sanos.
12. Estudiar la farmacocinética de THC y CBD tras su administración conjunta de 7.5 mg vía sublingual de cada compuesto en voluntarios sanos.



# METODOLOGÍA

## 1. SELECCIÓN DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y LA DOSIS

La vía sublingual ofrece una alternativa a la vía oral con la que se pretende evitar el extenso efecto de primer paso que sufre el THC, lo que permite tener un mayor control sobre la exposición al fármaco.

La dosis seleccionada para este estudio fue de 7.5 mg, cantidad seleccionada en base al THC, ya que dosis de hasta 600 mg de CBD vía oral se han mostrado seguras (Martin-Santos et al., 2012). Nuestra dosis tuvo en cuenta el escaso consumo de cannabis por parte de los voluntarios y sirvió como punto intermedio entre la dosis de 10 mg utilizada en otros estudios (Guy & Robson, 2003a, 2003b) y la de 5 mg, esta última suficiente para evidenciar alteraciones cognitivas, psicotrópicas y fisiológicas (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011; Makela et al., 2006). Dosis orales equivalentes a la nuestra (7.5 mg) han producido alteraciones a nivel de parámetros fisiológicos, un aumento en los efectos psicotrópicos y subjetivos (Ballard, Bedi, et al., 2012; Curran et al., 2002; McDonald et al., 2003) y han producido una reducción de la reactividad de la amígdala (Phan et al., 2008).

La relación de dosis 1:1 se seleccionó por semejanza a la que se utiliza en la práctica clínica con el medicamento Sativex® y a la relación de dosis utilizada en otros estudios utilizando formulaciones de cannabinoides sublinguales (Guy & Flint, 2003; Guy & Robson, 2003a).

## 2. SUJETOS

Para el presente estudio no se realizó un cálculo del tamaño muestral (N) debido a la naturaleza exploratoria del mismo. Se seleccionaron un total de 24 voluntarios sanos, número algo superior al número de voluntarios empleado en estudios similares con otros fármacos debido a la elevada variabilidad interindividual en la farmacocinética y farmacodinamia de THC y CBD.

Debido a la naturaleza de las sustancias, incluidas en la Lista IV de la Convención Única de Estupefacientes de 1961, donde figuraba junto a opioides adictivos y letales como la heroína,

se seleccionaron voluntarios sanos con experiencia previa en el uso lúdico de la marihuana por consideraciones éticas. Para prevenir que los efectos producidos por THC y CBD pudieran verse alterados en consumidores crónicos, se excluyeron los voluntarios con consumo habitual, definido como más de una vez cada tres meses. Los voluntarios se seleccionaron del panel de voluntarios del Centro de Investigación del Medicamento del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

## 2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron un total de 24 voluntarios varones de entre 18 y 50 años con experiencia previa al cannabis (un mínimo de 5 ocasiones) y con ausencia de reacciones adversas serias relacionadas a su consumo.

Otros criterios de inclusión fueron: peso corporal dentro del rango de normalidad (índice de Quetelet entre 19 y 28, expresado como peso (kg)/talla(m<sup>2</sup>)); historia clínica y exploración física por aparatos dentro de la normalidad; sin evidencia de enfermedad significativa, tanto orgánica como psiquiátrica, basada en la anamnesis, exploración física y pruebas complementarias; pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica y urianálisis) dentro del rango de la normalidad, de acuerdo a los valores normales de referencia del laboratorio de Hematología y Bioquímica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, admitiendo variaciones según criterio clínico del Centre d'Investigació del Medicament de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura) y electrocardiograma dentro de la normalidad; no haber participado en otro ensayo clínico durante los dos meses precedentes al inicio del estudio actual; y no haber donado sangre en las cuatro semanas previas al inicio del estudio. Los voluntarios aceptaron su libre participación en el ensayo, con consentimiento informado por escrito.

## 2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyó del estudio a esos sujetos sin experiencia previa de consumo de cannabis (un mínimo de 5 ocasiones), que tuviesen historia previa de alcoholismo o drogodependencia, que tuviesen antecedentes de alergia, idiosincrasia o hipersensibilidad a fármacos, o que hubieran tomado cualquier otra medicación, con o sin receta, durante las dos semanas previas al ensayo. Otro criterio de exclusión fue presentar test de orina positivo para etanol, cannabis, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas y opiáceos.

Del mismo modo, se excluyeron los sujetos con serología positiva para hepatitis B, C o para el virus VIH, o que hubiesen tenido una intervención quirúrgica mayor en los 6 meses anteriores al inicio del ensayo. Tampoco se consideraron los voluntarios con historia o evidencia clínica de patología orgánica (cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, endocrina, gastrointestinal, hematológica, neurológica u otras enfermedades crónicas) o de patología psiquiátrica entre los familiares de primer grado. Por último, se excluyeron los sujetos con incapacidad para comprender la naturaleza del estudio y/o los procedimientos y/o consecuencias del mismo.

## 3. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Los procedimientos realizados se hicieron conforme a lo establecido en las recomendaciones éticas para la realización de ensayos clínicos e investigación en humanos (Declaración de Helsinki de 1964 y enmiendas posteriores) y conforme a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y normas ICH. Todos los voluntarios que participaron en el estudio dieron su consentimiento informado previamente a cualquier procedimiento realizado.

Este estudio se registró en la base de datos europea de ensayos clínicos con el Identificador Eudra CT 2009-010268-41.

## 4. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio se desarrolló con un diseño cruzado, aleatorio, con doble ciego y controlado con placebo, donde cada voluntario participó en 4 sesiones experimentales independientes con un mínimo de una semana de blanqueo.

A lo largo de las 4 sesiones, los voluntarios recibieron 7.5 mg de THC, 7.5 mg de CBD, 7.5 mg de THC junto con 7.5 mg de CBD, y placebo. Los tratamientos fueron dosis única y administrados vía sublingual. Las propiedades físicas y organolépticas de los diferentes líquidos fueron idénticas a fin de enmascarar el tratamiento. A los voluntarios se les dio la indicación de no ingerir la solución hasta pasado un minuto tras su administración.

La empresa Lipomed (Suiza) proporcionó los compuestos experimentales, delta-9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol, y Laboratorium Sanitatis (Vitoria-Gasteiz, España) preparó las formulaciones empleadas que consistían en una formulación líquida con un total de 200  $\mu$ L de etanol con sabor a menta de acuerdo con la legislación europea vigente para la elaboración de medicamentos de tipo psicotrópico.

### 4.1. EXPLORACIÓN PREVIA

Cuatro semanas antes del inicio del estudio, los sujetos acudieron en ayunas (de 10 h) a una visita de selección o exploratoria (screening previo al estudio). En esta se recogieron o actualizaron los siguientes datos: datos personales; historia médica detallada; exploración física general y por aparatos, incluyendo peso y talla; constantes vitales (frecuencia cardíaca, tensión arterial (sistólica y diastólica), temperatura y frecuencia respiratoria); electrocardiograma de 12 derivaciones; examen analítico (hemograma y bioquímica); análisis de orina; pruebas de VIH y virus de hepatitis B y hepatitis C; y prueba de drogas en orina. Estos datos se registraron en la correspondiente hoja de seguimiento individual de cada voluntario.

## 4.2. PROCEDIMIENTO

En cada una de las sesiones se citó a los voluntarios a las 7:00 h de la mañana tras haber recibido la indicación de pasar la noche en ayunas (10 h para alimentos sólidos). A su llegada, se examinó la presencia de drogas ilícitas en orina mediante urianálisis y la presencia de alcohol mediante una prueba de alcohol en aire espirado.

Tras confirmar la ausencia de sustancias ilícitas, se les insertó una bránula en la vena antecubital provista de mandriles heparinizados intercambiables para la extracción repetida de muestras de sangre.

La medicación se administró entre las 8:00 h y las 8:30 h de la mañana. Más tarde, se ofreció a los voluntarios un desayuno (3.5 h después de la medicación), una comida ligera estándar (6 h después de la medicación), un snack (9 h después de la medicación) y una cena ligera (a las 12 h tras la administración de la medicación). En cada una de las sesiones se dio el alta pasadas 24 h tras la administración de la medicación.

## 5. VARIABLES DEL ESTUDIO

### 5.1. EFECTOS SUBJETIVOS

En cada sesión se midieron los efectos subjetivos producidos por las medicaciones mediante auto informes como escalas analógicas visuales y cuestionarios de auto informe. Como auto informe se entiende cualquier mensaje verbal o escrito subjetivo referente a cualquier tipo de manifestación o percepción propia.

#### 5.1.1. ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES

Una escala analógica visual (EAV) consiste en una escala psicométrica que permite medir la intensidad de los efectos subjetivos que percibe el voluntario. Esta consiste en una línea horizontal de 100 mm marcada en los extremos con las indicaciones “ninguno”, a la izquierda,

y “máximo”, a la derecha. Antes de realizar la prueba se informó a los voluntarios sobre la forma a proceder, teniendo que marcar la intensidad de cada efecto en la línea correspondiente. En el presente estudio se evaluaron 10 EAV donde se consideraron los siguientes efectos: “algún efecto”, que indica cualquier efecto físico o fisiológico que los voluntarios atribuyen a la sustancia; “colocado”, que refleja cualquier efecto psicológico positivo que el voluntario asocia al consumo del compuesto; “malos efectos”, que indica cualquier efecto negativo que los voluntarios perciban; “efectos visuales” referente a modificaciones en la percepción visual, una ilusión, abstracta o elaborada, observada tanto con los ojos abiertos como cerrados; “efectos auditivos”, que indica cualquier modificación en la percepción auditiva, una ilusión, abstracta o elaborada; “me gusta”, que refleja que al voluntario le gustan los efectos de la sustancia; ansiedad, que refleja un efecto ansiogénico; náusea, que indica la aparición de sensación de náusea; sequedad de boca, referente a un efecto de xerostomía; y somnolencia.

Los participantes valoraron el grado de cada uno de estos efectos antes de la administración de cada fármaco (basal), y a +0.5 h, +1 h, +1.5 h, +2 h, +2.5 h, +3 h, +3.5 h, +4 h, +5 h, +6 h y +8 h tras la administración de cada uno de los tratamientos.

## 5.1.2. CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME

Un cuestionario es un tipo de auto informe estructurado que consiste en listas de cuestiones o preguntas y respuestas donde se pide información sobre eventos o experiencias subjetivas. Para el presente estudio se utilizaron diferentes cuestionarios que se realizaron en cada sesión a las 8 h tras la administración de cada compuesto. Los voluntarios debían responder en función de las experiencias vividas durante ese período de 8 h.

### 5.1.2.1. ESCALA DE PUNTUACIÓN DE ALUCINÓGENOS

La Escala de puntuación de alucinógenos o Hallucinogen Rating Scale (HRS) es un cuestionario utilizado para medir los efectos subjetivos típicamente inducidos por sustancias psicodélicas. Fue elaborado por Strassman et al. (1994) a partir de sus estudios sobre la administración endovenosa de dimetiltriptamina (DMT), una droga alucinógena. Para el presente estudio se utilizó una versión española de este cuestionario (Riba et al., 2001) donde se pidió a los voluntarios que recordaran las experiencias tras cada sesión.

Los diferentes elementos que se incluyen en este cuestionario se dividen en 6 subescalas: somatestesia, que refleja efectos somáticos; afecto, que evalúa la sensibilidad a respuestas emocionales y afectivas; percepción, que evalúa experiencias visuales, auditivas, gustativas y olfativas; cognición, que describe modificaciones en el procesamiento del pensamiento o contenido; volición, que indica la capacidad de interactuar de modo voluntario con uno mismo y/o con el entorno; e intensidad, que refleja la fuerza de la experiencia general. Estos efectos se evaluaron mediante preguntas que debían ser respondidas con una escala de 0 a 4, donde 0 significaba “en absoluto”; 1, “ligeramente”; 2, “moderadamente”; 3, “bastante”; y 4, “extremadamente”.

### 5.1.2.2. INVENTARIO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE ADICCIONES

El Inventario del Centro de Investigación de Adicciones o Addiction Research Center Inventory (ARCI) es un cuestionario utilizado para evaluar la presencia de efectos subjetivos inducidos por compuestos psicoactivos. Fue desarrollado a principios de la década de 1960 por el National Institute of Mental Health Addiction Research Center. En su versión completa, se utilizan un total de 550 ítems a los que el sujeto tiene que indicar verdadero o falso en función de si ha experimentado o no el efecto que se indica (Haertzen et al., 1963).

En el presente estudio se utilizó una versión corta española validada del cuestionario ARCI (Lamas et al. 1994). Los ítems del cuestionario se dividen en 5 escalas: grupo Pentobarbital-



Clorpromazina-Alcohol (PCAG), para medir el efecto de sedación; grupo Morfina-Bencedrina (MBG), para valorar la euforia y la actitud positiva; escala Dietilamida del Ácido Lisérgico (LSD), para valorar los efectos somáticos-disfóricos; grupo Bencedrina (BG), para evaluar la energía y eficiencia intelectual; y la escala A, para medir los efectos de tipo anfetamínico. En este trabajo se utilizó una escala adicional, la escala de la marihuana (MA), para medir el nivel de intoxicación producido por marihuana (Chait et al., 1985).

### 5.1.2.3. INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO

La ansiedad puede conceptualizarse como rasgo y como estado. En el primer caso hace referencia a un estado de ansiedad emocional transitorio, mientras que en el segundo indica un estado de ansiedad propenso, estable e independiente de la situación.

El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo o State-Trait Anxiety Inventory (STAI) es un instrumento desarrollado por Spielberger, Gorsuch, y Lushene (1970) que permite evaluar ambos conceptos de ansiedad, cada uno mediante 20 preguntas. En este estudio se utilizó una versión validada en español del cuestionario STAI (Spielberger et al., 1982) utilizado para evaluar la ansiedad como estado, por lo que solo se incluyeron los 20 ítems correspondientes. Este cuestionario consiste en la valoración subjetiva de los diferentes ítems en una escala de tipo Likert de 4 niveles, que incluyen: 0, “en absoluto”; 1, “un poco”; 2, “moderadamente”; 3, “en gran medida”.

### 5.1.2.4. INVENTARIO DE ESTADO PSICOTOMIMÉTICO

El Inventario de Estado Psicotomimético o Psychotomimetic States Inventory (PSI) es un instrumento que permite medir las experiencias de tipo psicótico desarrollado por Mason et al. (2008) a partir del uso de ketamina y cannabis. Este permite cuantificar la capacidad que tiene una sustancia de imitar una amplia gama de experiencias típicas en trastornos psicóticos (Mason et al., 2008).

Los diferentes ítems que conforman este cuestionario tienen una puntuación de tipo Likert de 0 a 3 y se dividen en 6 escalas que miden diferentes tipos de efecto: pensamiento delusorio (8 ítems); distorsión perceptiva (9 ítems); desorganización cognitiva (10 ítems); anhedonia o incapacidad para experimentar placer, pérdida de interés o insatisfacción (7 ítems); manía, o estado elevado anormal de excitación, afecto y nivel energético (6 ítems); y paranoia, o desconfianza hacia los demás de forma prolongada (8 ítems).

## 5.2. CONSTANTES VITALES Y TEMPERATURA

Como efectos fisiológicos se consideraron los siguientes parámetros: presión arterial sistólica (PAS); presión arterial diastólica (PAD); frecuencia cardíaca (FC); y temperatura.

Estos parámetros se evaluaron en cada una de las sesiones de tratamiento a diferentes puntos temporales tras la administración de cada tratamiento incluyendo a nivel basal (previo a la administración), y a +15', +30', +45', +1 h, +1.5 h, +2 h, +2.5 h, +3 h, +3.5 h, +4 h, +5 h, +6 h, +8 h y +12 h. Para medir PAS, PAD y FC se utilizó un monitor electrónico (DINAMAP, Critikón 8100, Johnson&Johnson, Florida, USA) excepto para la temperatura, para la cual se utilizó un termómetro clínico.

## 5.3. EFECTOS COGNITIVOS

### 5.3.1. PARADIGMA DE DEESE-ROEDIGER-MCDERMOTT

En cada una de las cuatro sesiones, los voluntarios iniciaron un test de memoria 1.5 h tras la administración del compuesto, desarrollando la tarea dentro del tiempo en el que se esperaba que las concentraciones plasmáticas fueran máximas, basado en estudios farmacocinéticos previos utilizando una formulación sublingual.

El test de memoria se basó en el paradigma de Deese-Roediger-McDermott (DRM), procedimiento utilizado para estudiar la aparición de falsas memorias. Como falsa memoria se

refiere al suceso donde se recuerda un acontecimiento que en realidad no pasó o se recuerda de forma errónea.

En este paradigma se activa la aparición de falsas memorias a partir de listas de palabras. La prueba constó de 16 listas donde cada lista contenía 14 palabras relacionadas semánticamente entre ellas. Las listas se obtuvieron de una adaptación al español (Fuentemilla et al., 2009) de la prueba utilizada en el estudio original (Roediger & McDermott, 1995).

Debido al diseño del estudio, se separaron las 16 listas en 4 grupos de 4 listas. Las listas del grupo 1 se emplearon para todos los voluntarios en la sesión 1, las listas del grupo 2 en la sesión 2, las listas del grupo 3 en la sesión 3 y las listas del grupo 4 en la última sesión. Cada sesión constó de tres fases: la fase de aprendizaje o presentación de las listas, una fase de recuerdo, y una última denominada fase de reconocimiento.

a) La fase de aprendizaje se inició pasadas 1.5 h tras la administración de la medicación. En esta, el investigador presentó oralmente las palabras de la lista correspondiente a una velocidad de 1 palabra cada 2 segundos.

b) Al terminar la fase de aprendizaje empezó la fase de recuerdo donde, tras la presentación de cada lista, los voluntarios debían escribir en un papel en blanco tantas palabras como recordasen durante un período de 2 minutos. Este proceso se repetía para las 4 listas en cada sesión.

c) Aproximadamente 30 minutos después de la fase de recuerdo se inició la fase de reconocimiento, donde se daba a los voluntarios una lista que contenía 16 palabras. La lista estaba formada por las palabras situadas en la posición 1 y 8 de cada una de las 4 listas, 4 palabras nuevas semánticamente relacionadas con las palabras presentadas anteriormente (aliciente crítico o “critical lure”) y 4 palabras nuevas no relacionadas semánticamente con las estudiadas (señuelo o “non-critical lure”). Para evitar posibles sesgos al comparar los alicientes críticos con las palabras nuevas sin relación semántica, las últimas se obtuvieron de los señuelos críticos de otras listas no estudiadas del DRM (Fuentemilla et al., 2009). En esta fase, por cada palabra en la lista, los voluntarios

debían evaluar si la palabra había sido escuchada en la presentación oral (antigua) o no (nueva). En caso de que los voluntarios reconocieran una palabra como antigua, estos debían proceder a hacer otra evaluación de “recuerdo-conocimiento”. Debían indicar “recuerdo” cuando tenían un recuerdo vívido y consciente de la palabra y debían indicar “conocimiento” cuando sabían que la palabra estaba en la lista, pero no podían recordar explícitamente su aparición.

Tanto para la fase de “recuerdo” como para la fase de “reconocimiento” se calculó el porcentaje de memorias verdaderas (MV) (palabras recordadas correctamente o presentadas y correctamente reconocidas) y el porcentaje de falsas memorias (FM) (alicientes críticos incorrectamente recordados o reconocidos). Para la fase de reconocimiento también se calculó el porcentaje de “recuerdo” y de “conocimiento”.

#### 5.4. EVALUACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA

Para la determinación de las concentraciones de THC y CBD se extrajeron muestras sanguíneas (6 mL) a los siguientes tiempos: antes de la administración del fármaco (basal), y a +15', +45', +1 h, +1.5 h, +2 h, +5 h. Las muestras sanguíneas se centrifugaron, se separó el plasma y las alícuotas de plasma se congelaron hasta el momento de determinar las concentraciones plasmáticas.

Anapharm Bioanalytics SL (Barcelona, España) determinó las concentraciones plasmáticas de THC y CBD mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, del inglés High performance liquid chromatography) asociado a espectrometría de masas utilizando un método validado. Dicho método consistió en un procedimiento de extracción por precipitación de proteínas seguido de un procedimiento de extracción líquido-líquido con hexano: acetato de etilo (80:20). Los analitos y estándares internos se midieron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS).

El límite de cuantificación fue de 206.6 pg/mL para el THC y de 99.8 pg/mL para el CBD. Los coeficientes de variación inter e intradía estuvieron por debajo del 20 %.

Con los datos farmacocinéticos obtenidos a lo largo del estudio y empleando el programa Winnonlin (versión 2.1; Pharsight Corporation, “Mountain View” or “California Avenue” CA), se calcularon los siguientes parámetros mediante un análisis no compartimental:

- La concentración máxima ( $C_{max}$ )
- El tiempo para alcanzar dicha concentración ( $T_{max}$ )
- El área bajo la curva de concentraciones plasmáticas entre 0 y 5 h ( $AUC_{0,5h}$ ) mediante la regla de los trapecios.
- La concentración plasmática en el momento en que se recordaron las palabras en la prueba de falsas memorias ( $C_{rec}$ )
- La concentración plasmática al inicio de la fase de reconocimiento ( $C_{reconoc}$ )
- El área bajo la curva definida por las concentraciones plasmáticas desde la determinación inicial (nivel basal) hasta el momento en que se realizaba la fase de recuerdo ( $AUC_{rec}$ ) así como hasta el momento de inicio de la fase de reconocimiento ( $AUC_{reconoc}$ ).

$C_{max}$  y  $T_{max}$  se obtuvieron directamente de las observaciones de concentraciones plasmáticas. El AUC se calculó mediante el uso de la regla de los trapecios lineal que permite hacer una aproximación a la integral que define la región o área que queda por debajo de la curva concentración-tiempo. El método se basa en el sumatorio de diferentes áreas que forman los trapezoides definidos por el área que queda por debajo de las concentraciones consecutivas a cada punto temporal con su respectiva anterior (Gabrielsson & Weiner, 2000).

De este modo tenemos que

$$(AUC)_0^t = \sum_{i=1}^n \frac{C_i + C_{i+1}}{2} \times \Delta t$$

(Ecuación 1)

Donde  $AUC_0^t$  es el área bajo la curva comprendida entre tiempo 0 y el tiempo t,  $C_i$  la concentración a tiempo  $i$  y  $C_{i+1}$  la concentración a tiempo  $i+1$ .

## 5.5. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Durante el estudio se recogieron todos los acontecimientos adversos que indicaron y/o presentaron los voluntarios. Además, se realizó una pregunta específica sobre la presencia de acontecimientos adversos antes de la administración de cada tratamiento y pasadas 1 h, 4 h y 8 h tras la administración.

El investigador recogió los acontecimientos adversos describiendo diferentes aspectos al respecto: la duración, que indica el tiempo transcurrido desde la aparición del acontecimiento adverso hasta su finalización; la intensidad, definida según leve, moderada o severa; la frecuencia, según fuese puntual, recurrente o persistente; y la relación de causalidad, según la clasificación de Karch and Lassagna (1977) en la que se definen las categorías presentadas en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Algoritmo de causalidad (Karch and Lasagna, 1977).

<b>Valoración de la relación causal</b>	<b>Cierta</b>	<b>Probable</b>	<b>Posible</b>	<b>Improbable</b>
<b>Secuencia temporal razonable</b>	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Respuesta al fármaco conocida</b>	Sí	Sí	Sí	No
<b>La reacción mejora al retirar el fármaco</b>	Sí	Sí	Sí/No	Sí/No
<b>La reacción reaparece al repetir la administración</b>	Sí	-	-	-
<b>Existe relación causal alternativa para esta reacción</b>	No	No	Sí	No

Se definió como *no relacionada* en caso de no cumplir ninguno de los criterios mencionados. Se valoró la existencia de acontecimientos adversos graves durante todo el estudio, considerando un acontecimiento adverso grave todo aquel que produce la muerte del sujeto, que puede suponer una amenaza para la vida, que produce incapacidad permanente o que da lugar a hospitalización o la prolonga.

## 5.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó IBM-SPSS (Versión 20, IBM, Armonk, NY, USA). El programa R (versión 3.6.1) se utilizó para las representaciones gráficas.

Los análisis estadísticos dependieron de si la variable en cuestión era una variable medida a lo largo del tiempo (apartado 5.6.1) o era una variable medida en una sola ocasión (apartado 5.6.2).

### 5.6.1. MEDIDAS DE SERIES TEMPORALES

Para el análisis estadístico de las variables medidas a lo largo del tiempo (EAV y efectos fisiológicos) inicialmente se descartaron diferencias entre tratamientos a nivel basal mediante un análisis ANOVA de un factor (tratamiento) para medidas repetidas. Posteriormente, y tras descartar dichas diferencias, se transformaron los valores a su diferencia con respecto a valor basal.

A continuación, se realizó un ANOVA de dos factores para medidas repetidas, donde se consideraron el tratamiento (4 grupos para EAV y medidas fisiológicas) y el tiempo (11 puntos temporales para EAV y 14 puntos temporales para medidas fisiológicas) como factores.

Cuando el factor tratamiento mostraba diferencias estadísticamente significativas, se realizaba un análisis ANOVA de un factor (tratamiento) de medidas repetidas en los diferentes puntos temporales para determinar en cuáles de ellos existían diferencias entre tratamientos.

De forma similar, cuando el factor tiempo mostraba diferencias estadísticamente significativas, se realizaba un análisis ANOVA de un factor (tiempo) de medidas repetidas evaluando el curso temporal de cada tratamiento para evidenciar si existían diferencias a lo largo del tiempo con respecto al valor basal.

Para los diferentes análisis ANOVA se evaluó la prueba de Mauchly para determinar si existía una violación de la asunción de esfericidad. En esos análisis en los que la asunción de esfericidad no se cumpliera ( $p < 0.05$ ), se aplicó la corrección Greenhouse-Geisser.



Seguidamente, en ambos casos se realizaron test de t-Student para datos pareados de comparación múltiple. En el primer caso, se realizaban en los puntos temporales que mostraban diferencias entre tratamientos para determinar si existían diferencias entre tratamientos activos y placebo. En el segundo caso, se realizaban en cada punto temporal con respecto al valor basal para encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos tiempos.

De forma adicional, para cada EAV y tras cada sesión, calculamos los siguientes parámetros mediante el software WinNonlin (versión 2.1; Pharsight Corporation, “Mountain view” or “California Avenue” CA): área bajo la curva del efecto (AUEC) (considerando los valores como diferencia con respecto al valor basal) vs tiempo (de 0 a 8 h) mediante el método de los trapecios, y el efecto máximo observado ( $E_{max}$ ).

## 5.6.2. MEDIDAS PUNTUALES

Las puntuaciones obtenidas para los diferentes cuestionarios (HRS, ARCI, STAI y PSI) se analizaron mediante un ANOVA de un factor de medidas repetidas con el tratamiento como único factor. Después se realizaron test de t-Student para datos pareados para explorar la existencia de diferencias entre tratamientos activos y placebo.

Para la prueba de memoria, tanto el porcentaje de MV como de FM se analizaron mediante un ANOVA de un factor (tratamiento) de medidas repetidas para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento. Después, se realizaron test de t-Student para datos pareados para la comparación de cada grupo de tratamiento con el grupo placebo.

A continuación, se realizó un ANOVA de un factor (tratamiento) para las calificaciones de “recuerdos” tanto en el caso de MV como de FM, seguido de test de t-Student para datos pareados comparando los tratamientos activos con placebo.

En el caso de los parámetros farmacocinéticos del estudio,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y  $AUC_{0-5h}$ , se realizó un análisis ANOVA de un factor (tratamiento) para medidas repetidas para detectar diferencias

entre administraciones. Del mismo modo que en los casos anteriores, luego se realizaron test de t-Student para datos pareados para determinar diferencias entre tratamientos. El mismo análisis se realizó para las variables farmacocinéticas de la prueba de falsas memorias ( $C_{rec}$ ,  $C_{reconoc}$ ,  $AUC_{rec}$  y  $AUC_{reconoc}$ ).

De nuevo, si la prueba de esfericidad de Mauchly mostraba una violación de la asunción de esfericidad en los análisis ANOVA realizados, se aplicó la corrección Greenhouse-Geisser.

### 5.6.3. CORRELACIONES

Con el fin de determinar asociaciones entre la exposición a los tratamientos y los efectos medidos, se estudió la existencia de correlaciones entre las  $C_{max}$  (tanto de THC como de CBD) y los efectos medidos como AUEC y  $E_{max}$  determinados en cada EAV. Esta correlación se analizó determinando el coeficiente de correlación de Pearson (R).

Además, para la prueba de memoria, se estudió la correlación entre el porcentaje de MV y el porcentaje de FM mediante un análisis de regresión. Para los tratamientos activos que mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en la fase de reconocimiento para MV y/o FM, se estudió la correlación mediante un análisis de regresión entre los resultados de la fase de reconocimiento (porcentaje de MV y de FM) con los parámetros farmacocinéticos de la prueba ( $C_{rec}$ ,  $C_{reconoc}$ ,  $AUC_{rec}$ ,  $AUC_{reconoc}$ ) y el efecto “colocado” de los puntos temporales correspondientes (1.5 h y 2 h).

### 5.6.4. CORRECCIONES Y CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Debido a la naturaleza exploratoria del estudio, cuando se encontraba una tendencia a la significación en los diferentes análisis ANOVA, se proseguía con los análisis post hoc y no se aplicó ninguna corrección sobre los resultados obtenidos tras la realización de los test de t-Student para datos pareados. Se consideraron resultados estadísticamente significativos aquellos con un valor  $p$  inferior a 0.05 y se consideraron resultados con tendencia a la significación aquellos con valores  $p$  comprendidos entre 0.05 y 0.1.

# RESULTADOS

## 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

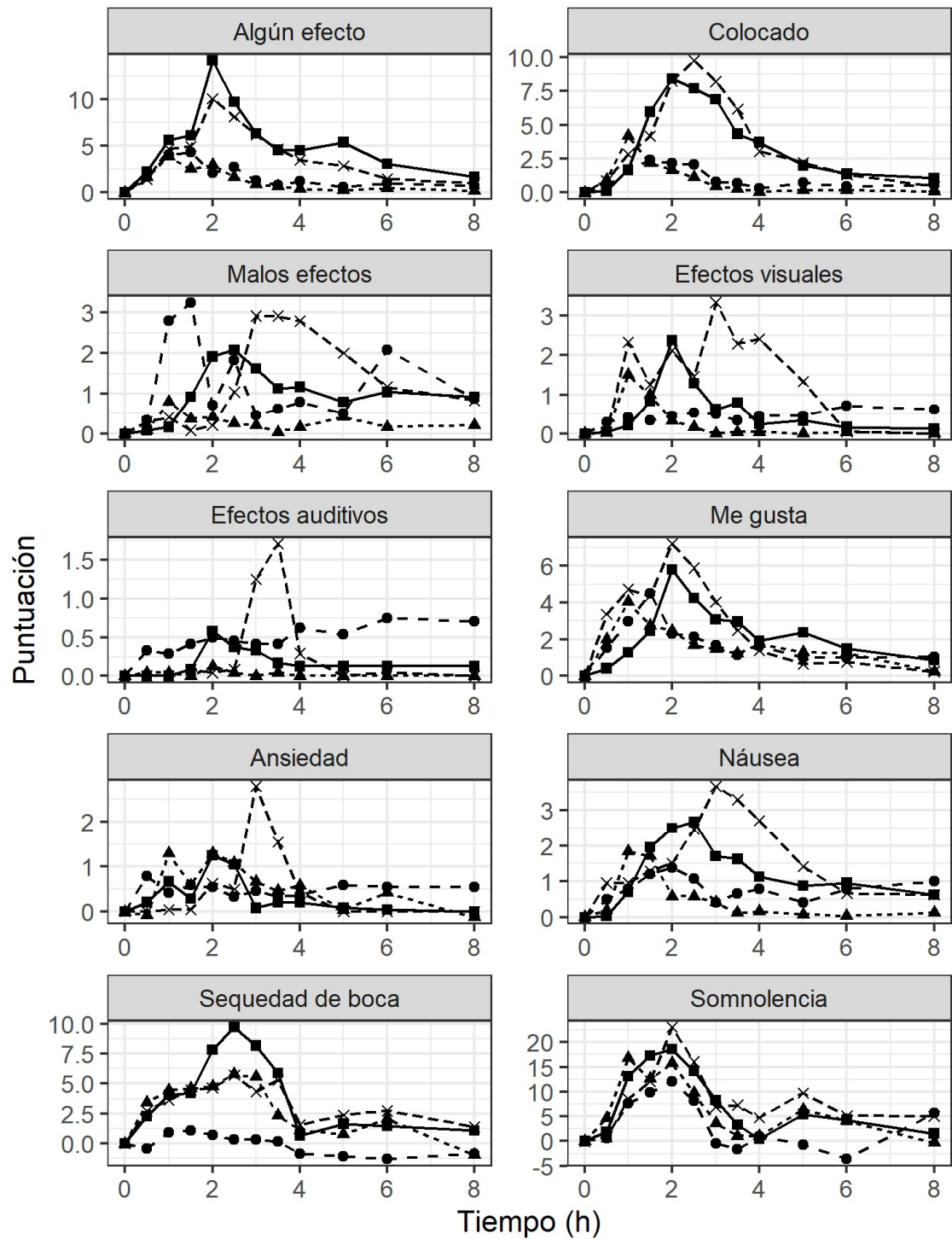
En el presente estudio se incluyeron un total de 24 voluntarios varones sanos con una edad media (Desviación estándar, DE) de 27.8 (3.5) años. Todos los voluntarios fueron caucásicos, presentaban una altura media de 1.76 (0.06) m, un índice de masa corporal medio de 24.4 (1.6) kg/m<sup>2</sup> y un 25 % de los voluntarios eran fumadores de menos de 10 cigarrillos al día con un consumo medio (DE) de 9.3 (11.4) g de alcohol por día. Ningún voluntario dio positivo por drogas (etanol, cannabis, anfetaminas, cocaína, opioides) en el análisis previo a cada sesión.

## 2. EFECTOS SUBJETIVOS

De forma generalizada, las formulaciones con tratamiento activo utilizadas en el presente estudio (TH, CBD o combinación de ambos) derivaron en efectos subjetivos transitorios y de baja intensidad.

### 2.1. ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES

La evolución temporal media de la intensidad de cada una de las EAV, se muestran en la Figura 5. La intensidad de los diferentes efectos fue leve, presentando usualmente la máxima valoración dentro de las primeras 3 h tras la administración de los tratamientos. De entre los diferentes tratamientos, el realizado con THC presentó las intensidades más altas para los efectos “algún efecto”, “colocado” y “me gusta” mientras que la administración de la combinación de THC y CBD pareció reducir ligeramente los efectos de “colocado” y “me gusta”. Por su parte, el efecto de “boca seca” pareció ser bastante susceptible a la combinación de THC y CBD. Finalmente, el efecto de mayor intensidad se observó para de “somnolencia”, común para los cuatro tratamientos.



**Figura 5.** Evolución temporal de la media de los efectos subjetivos medidos mediante la puntuación EAV tras cada tratamiento: Placebo (círculos); THC (cuadrados); combinación de THC y CBD (cruz); CBD (triángulos).

**Tabla 5.** Resultados estadísticos del análisis ANOVA de dos factores (tratamiento y tiempo) de los efectos medidos mediante las EAV.

EAV	ANOVA 2 Factores					
	Tratamiento		Tiempo		Interacción	
	<i>F</i>	Valor <i>p</i>	<i>F</i>	Valor <i>p</i>	<i>F</i>	Valor <i>p</i>
<b>“Algún efecto”</b>	5.136	0.010*	8.873	0.000*	2.487	0.029*
<b>“Colocado”</b>	3.342	0.057 <sup>+</sup>	6.579	0.002*	2.337	0.075 <sup>+</sup>
<b>“Malos efectos”</b>	0.667	0.485	0.874	0.399	1.279	0.287
<b>“Efectos visuales”</b>	1.478	0.240	1.132	0.331	0.866	0.413
<b>“Efectos auditivos”</b>	0.928	0.347	1.132	0.301	0.998	0.332
<b>“Me gusta”</b>	0.555	0.557	4.885	0.003*	1.190	0.318
<b>Ansiedad</b>	0.921	0.363	0.084	0.840	1.388	0.260
<b>Náusea</b>	0.839	0.379	1.339	0.267	0.880	0.387
<b>Sequedad de boca</b>	1.250	0.300	7.659	0.000*	1.228	0.299
<b>Somnolencia</b>	1.391	0.253	9.659	0.000*	1.659	0.130

\*estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ); <sup>+</sup>tendencia a la significación ( $0.05 < p < 0.1$ )

El análisis ANOVA de un factor (tratamiento) para los valores basales de las diferentes escalas no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos ( $p > 0.05$ ).

Como muestran los resultados resumidos en la Tabla 5, únicamente “algún efecto” mostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento y del tiempo en el análisis ANOVA de dos factores.

En los posteriores análisis, por un lado, el análisis ANOVA de un factor en los diferentes puntos temporales mostró diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos a las 2 h ( $F=7.242$ ;  $p=0.001$ ), a las 2.5 h ( $F=4.696$ ;  $p=0.013$ ) y a las 5 h ( $F=3.362$ ;  $p=0.044$ ) y una

tendencia a la significación a las 3 h ( $F=3.085$ ;  $p=0.074$ ), 3.5 h ( $F=2.678$ ;  $p=0.090$ ) y a las 6 h ( $F=2.905$ ;  $p=0.068$ ). La diferencia entre tratamientos se debió al aumento de esta variable producido tras la administración de THC sólo o en combinación con respecto a placebo ( $p<0.05$ ), aunque en el segundo caso se dio en menos puntos temporales. El CBD por su parte, no presentó ninguna diferencia con respecto a placebo en ningún punto temporal ( $p>0.05$ ).

Por otro lado, el THC, el CBD y la combinación de ambos compuestos produjeron modificaciones estadísticamente significativas de esta variable con respecto a su respectivo valor basal a lo largo del tiempo: THC ( $F=7.348$ ;  $p=0.000$ ), combinación de THC y CBD ( $F=3.153$ ;  $p=0.039$ ), CBD ( $F=3.965$ ;  $p=0.022$ ). Además, se encontró tendencia a la significación en el caso de placebo ( $F=2.995$ ;  $p=0.059$ ). Con respecto al THC, el aumento del efecto con respecto al valor basal se dio hasta las 6 h, siendo el efecto más duradero. Su coadministración con CBD redujo la duración del efecto, presentando diferencias hasta las 2.5 h. Tanto CBD como placebo aumentaron el efecto con respecto al valor basal hasta las 3 h ( $p<0.05$ ).

El ANOVA de dos factores para el efecto “colocado” mostró una tendencia a la significación para el efecto del tratamiento, mientras que mostró un efecto del tiempo estadísticamente significativo. En este caso, las diferencias entre tratamientos, observadas tras el análisis ANOVA de un factor (tratamiento), se observaron en menos puntos temporales: a las 2 h ( $F=4.630$ ;  $p=0.019$ ); a las 2.5 h ( $F=3.939$ ;  $p=0.034$ ); y una tendencia a las 3 h ( $F=2.853$ ;  $p=0.088$ ). La diferencia entre los tratamientos se debió a un aumento del efecto por parte del THC sólo con respecto a placebo ( $p<0.05$ ) mientras que la combinación redujo la duración de este efecto. Este aumento por parte del THC, tanto solo como en combinación, a las 2 h coincidió con la fase de reconocimiento de la prueba de memoria. El CBD no presentó diferencias con respecto al placebo en ninguno de los puntos temporales ( $p>0.05$ ).

Además, se observó un efecto del tiempo para el THC ( $F=5.978$ ;  $p=0.002$ ) y para el CBD ( $F=3.870$ ;  $p=0.032$ ), mientras que se encontró una tendencia a la significación para la combinación de THC y CBD ( $F=2.857$ ;  $p=0.070$ ) y para el placebo ( $F=2.336$ ;  $p=0.094$ ). El THC produjo un aumento más duradero con respecto a su valor basal (1 h - 6 h) ( $p<0.05$ ). El

resto de los tratamientos difirieron de su valor basal ( $p < 0.05$ ) en menos puntos temporales: entre 1 h y 2.5 h para la combinación, entre 1 h y 1.5 h para el CBD, y a las 0.5 h, 2 h y 2.5 h para el placebo.

De forma paralela, el análisis ANOVA de dos factores mostró un efecto del factor tiempo para los efectos “me gusta”, sequedad de boca y somnolencia.

El efecto observado del factor tiempo en el efecto “me gusta” derivó de un aumento del mismo con respecto al valor basal por parte del THC ( $F=3.947$ ;  $p=0.008$ ). La combinación de THC y CBD presentó una tendencia a la significación ( $F=2.496$ ;  $p=0.074$ ). El THC aumentó el efecto con respecto al valor basal entre las 1.5 h y las 4 h, mientras que para la combinación fue entre las 1.5 h y las 2 h ( $p < 0.05$ ).

De forma similar, para la EAV de sequedad de boca, sólo se encontró un efecto estadísticamente significativo por parte del THC ( $F=5.549$ ;  $p=0.003$ ), mientras que el CBD mostró una tendencia ( $F=2.214$ ;  $p=1.000$ ). Sólo el THC produjo diferencias con respecto al valor basal y estas se dieron entre la 1 h y las 3 h.

Finalmente, para el efecto de somnolencia, existieron diferencias a lo largo del tiempo para los cuatro tratamientos: placebo ( $F=4.127$ ;  $p=0.011$ ); THC ( $F=5.176$ ;  $p=0.000$ ); combinación de THC y CBD ( $F=6.181$ ;  $p=0.001$ ); y CBD ( $F=7.109$ ;  $p=0.001$ ); y. Los análisis post hoc mostraron un comportamiento similar entre tratamientos. Para THC, CBD y placebo, el aumento de dicho efecto se dio entre 1 h y 2.5 h, y para la combinación se dio entre 1 h y 3 h además de a las 5 h ( $p < 0.05$ ).

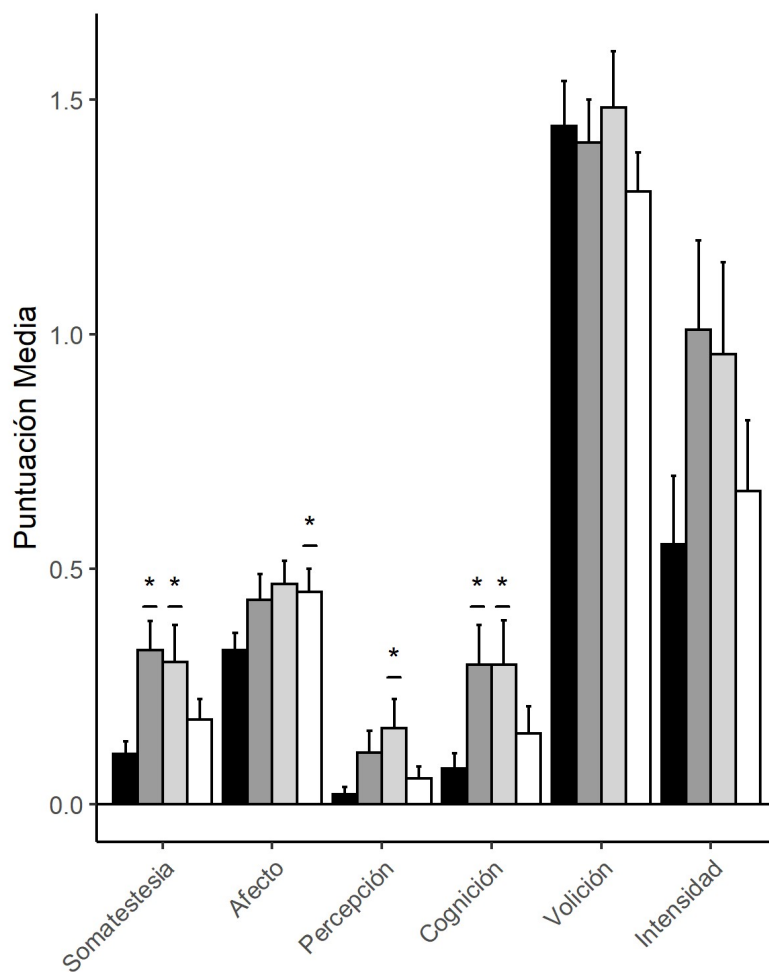


## 2.2. CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME

### 2.2.1. ESCALA DE PUNTUACIÓN DE ALUCINÓGENOS

Las medias de puntuación obtenidas en la Escala de puntuación de alucinógenos se muestran en la Figura 6. En ella, se representa la puntuación media de los ítems que componen cada subescala para los diferentes tratamientos. Aunque la magnitud de los efectos fue leve, el THC, tanto sólo como en combinación, generalmente produjo los efectos más pronunciados. La puntuación media más alta se observó en la subescala de volición con un efecto similar en los cuatro tratamientos, aunque el efecto fue de intensidad leve.

Las subescalas de somatestesia ( $F=4.674$ ;  $p=0.013$ ), afecto ( $F=2.803$ ;  $p=0.046$ ) y cognición ( $F=3.811$ ;  $p=0.027$ ) presentaron diferencias estadísticamente significativas para el factor tratamiento, mientras que las subescalas de percepción ( $F=2.866$ ;  $p=0.066$ ) e intensidad ( $F=2.233$ ;  $p=0.092$ ) presentaron tendencia a la significación. Los posteriores análisis post hoc de test de t-Student mostraron que el THC aumentaba de forma estadísticamente significativa las subescalas de somatestesia y cognición con respecto a placebo ( $p<0.05$ ), mientras que la combinación de THC y CBD incrementó las subescalas de somatestesia, percepción y cognición con respecto a placebo ( $p<0.05$ ). El CBD sólo incrementó la subescala de afecto con respecto placebo ( $p<0.05$ ).



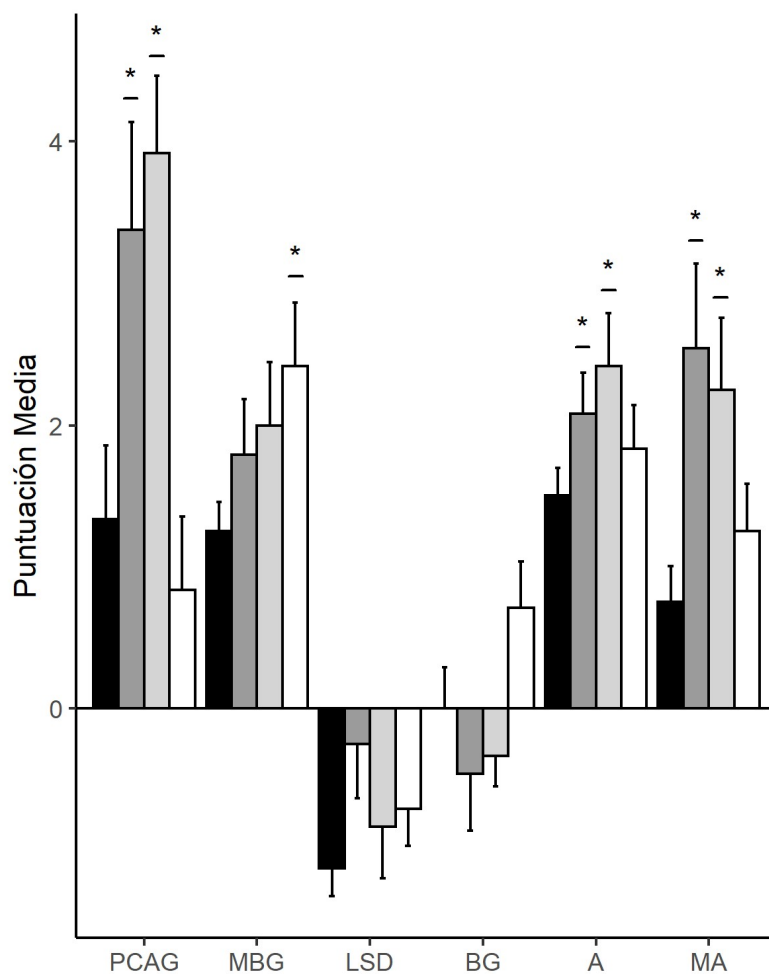
**Figura 6.** Puntuaciones medias de las seis subescalas de la Escala de puntuación de alucinógenos tras la administración de placebo (negro), 7.5 mg de THC (gris oscuro), la combinación de THC y CBD (gris claro) y 7.5 mg de CBD (blanco). Las barras de error muestran 1 desviación estándar con respecto a la media. \*, diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo ( $p < 0.05$ ).

## 2.2.2. INVENTARIO DEL CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE ADICCIONES

La media de los resultados de las diferentes subescalas del cuestionario ARCI se muestran en la Figura 7. Los efectos observados fueron de intensidad leve con un efecto más pronunciado sobre la escala PCAG por parte del THC, tanto sólo como en combinación. Los efectos típicos de la marihuana, producidos por el THC y que se ven reflejados en la escala MA, fueron de una intensidad muy leve, aunque superiores a los observados por placebo.

Las subescalas PCAG ( $F=9.170$ ;  $p=0.000$ ), BG ( $F=3.996$ ;  $p=0.011$ ), A ( $F=3.250$ ;  $p=0.027$ ) y MA ( $F=7.016$ ;  $p=0.000$ ) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en el análisis ANOVA de un factor. Por su lado, la subescala MBG mostró una tendencia a la significación ( $F=2.447$ ;  $p=0.092$ ).

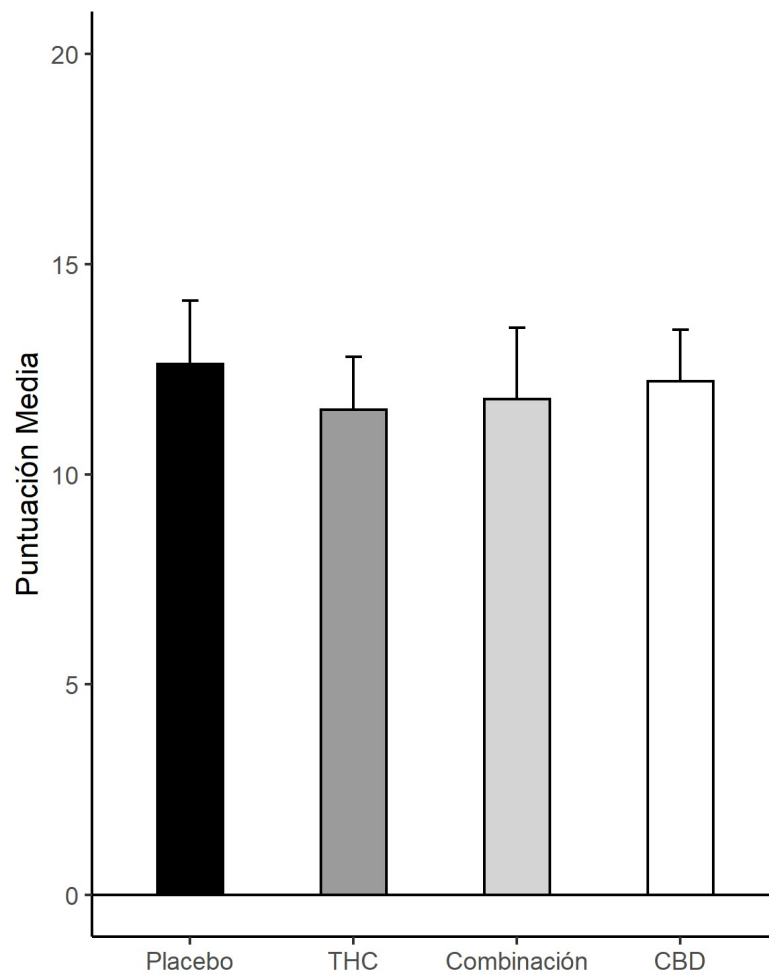
Tras los análisis post hoc se observó que el THC, tanto sólo como en combinación, aumentó las subescalas PCAG, A y MA con respecto placebo ( $p<0.05$ ). Por su lado, el CBD aumentó de forma estadísticamente significativa la puntuación de la subescala MBG comparado con placebo ( $p<0.05$ ).



**Figura 7.** Puntuaciones medias de las seis subescalas del Inventario del Centro de Investigación de Adicciones tras la administración de placebo (negro), 7.5 mg de THC (gris oscuro), la combinación de THC y CBD (gris claro) y 7.5 mg de CBD (blanco). Las barras de error muestran 1 desviación estándar con respecto a la media. PCAG, grupo Pentobarbital-Clorpromazina-Alcohol; MBG, grupo Morfina-Bencedrina; LSD, escala Dietilamida del Ácido Lisérgico; BG, grupo Bencedrina; A, escala de los efectos de tipo anfetamínico; MA, escala de la marihuana; \*, diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo ( $p < 0.05$ ).

### 2.2.3. INVENTARIO DE ANSIEDAD ESTADO-RASGO

En el caso del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, la media (DE) de las puntuaciones de cada tratamiento para el cuestionario fue: 12.21 (6.07) para placebo, 12.63 (7.41) para THC, 11.79 (8.31) para la combinación de THC y CBD y 11.54 (6.18) para CBD, como se muestra en la Figura 8. En el análisis ANOVA de un factor (tratamiento) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos ( $F=0.236$ ;  $p=0.822$ ).

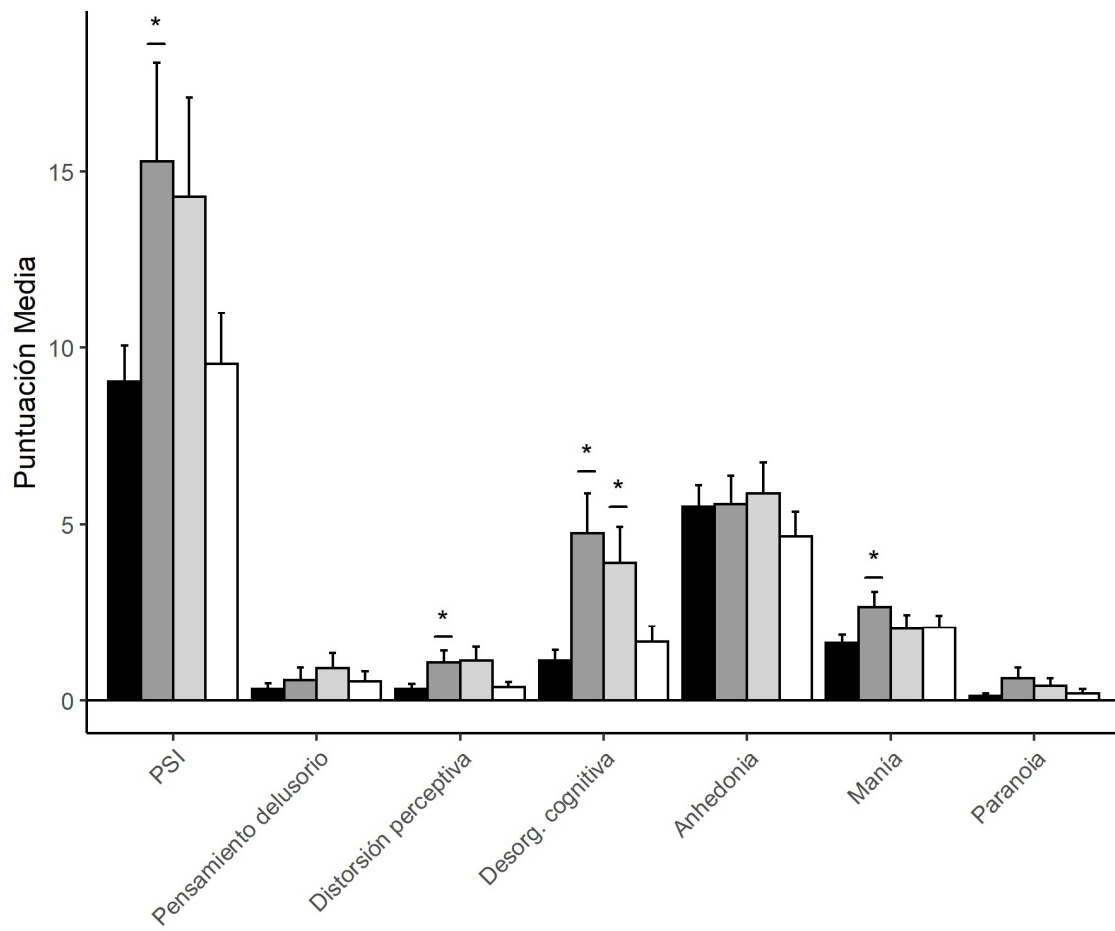


**Figura 8.** Puntuación media del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo tras la administración de placebo (negro), 7.5 mg de THC (gris oscuro), la combinación de THC y CBD (gris claro) y 7.5 mg de CBD (blanco). Las barras de error muestran 1 desviación estándar con respecto a la media.

## 2.2.4. INVENTARIO DE ESTADO PSICOTOMIMÉTICO

En la Figura 9 se muestra la media de la puntuación total del Inventario del Estado Psicotomimético así como de sus diferentes subescalas. Los efectos psicotomiméticos evaluados tras la administración de los tratamientos fueron de baja intensidad, siendo el THC el compuesto con efectos más relevantes. THC produjo unos efectos más marcados, aunque leves, sobre la subescala de desorganización cognitiva y, en menor medida, sobre la subescala de manía. Se podría considerar que el efecto fue prácticamente nulo sobre las escalas de pensamiento delusorio, distorsión perceptiva y paranoia.

El análisis ANOVA de un factor mostró diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para la puntuación total ( $F=4.723$ ;  $p=0.020$ ) y para las subescalas de distorsión perceptiva ( $F=3.754$ ;  $p=0.033$ ) y desorganización cognitiva ( $F=8.431$ ;  $p=0.001$ ). Por otro lado, la escala de manía mostró una tendencia a la significación ( $F=2.670$ ;  $p=0.054$ ). Los posteriores análisis mostraron que el THC produjo un aumento estadísticamente significativo de la puntuación total de PSI, así como de las subescalas de distorsión perceptiva, desorganización cognitiva y manía con respecto a placebo ( $p<0.05$ ). Por el contrario, la combinación de THC con CBD sólo aumentó la subescala de desorganización cognitiva ( $p<0.05$ ). El CBD por su parte no mostró diferencias con respecto a placebo en ninguna de las subescalas ( $p>0.05$ ).

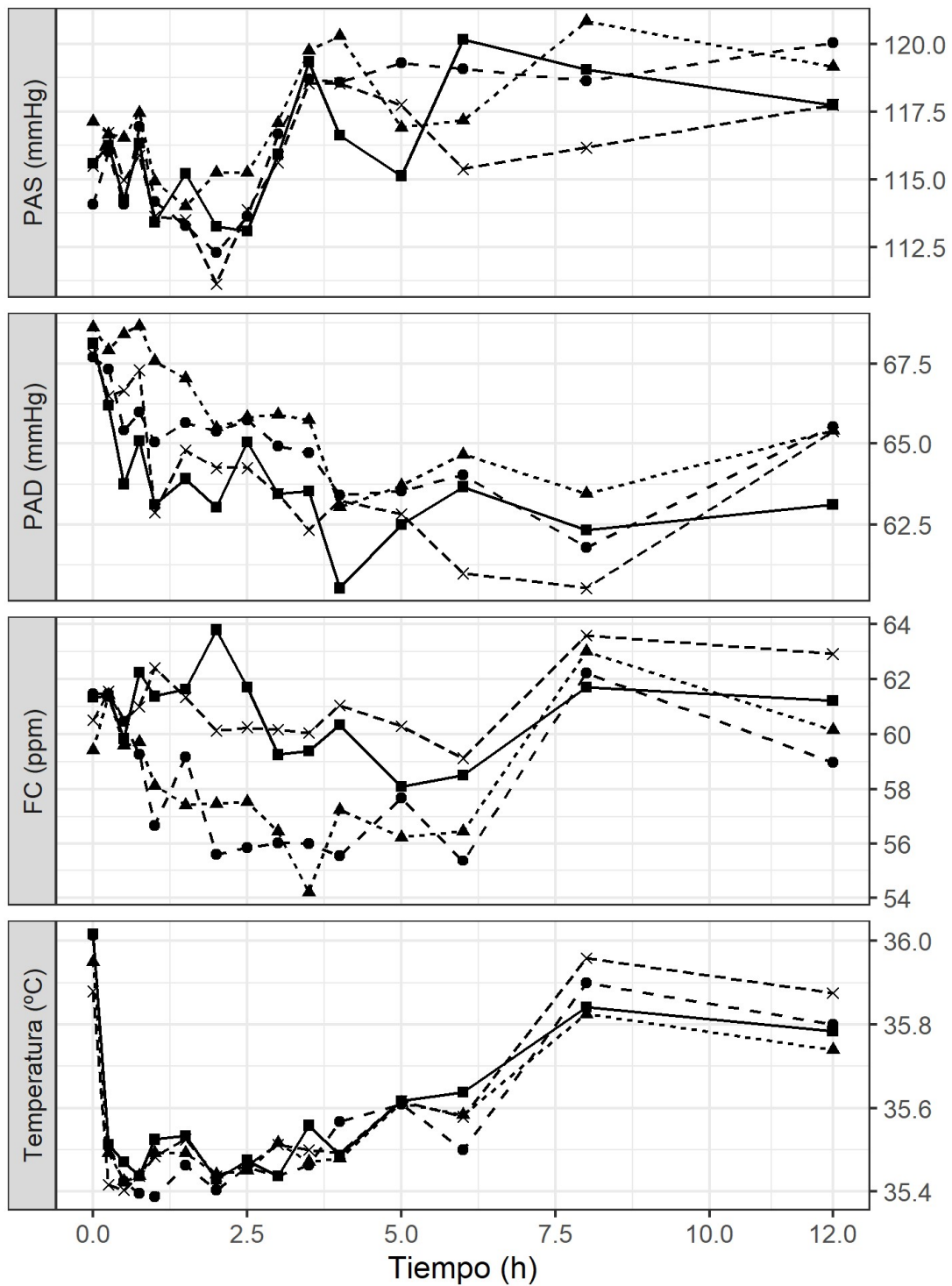


**Figura 9.** Puntuaciones medias del Inventario de Estado Psicotomimético y sus diferentes subescalas tras la administración de placebo (negro), 7.5 mg de THC (gris oscuro), la combinación de THC y CBD (gris claro), y 7.5 mg de CBD (blanco). Las barras de error muestran 1 desviación estándar. \*, diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo ( $p < 0.05$ ).

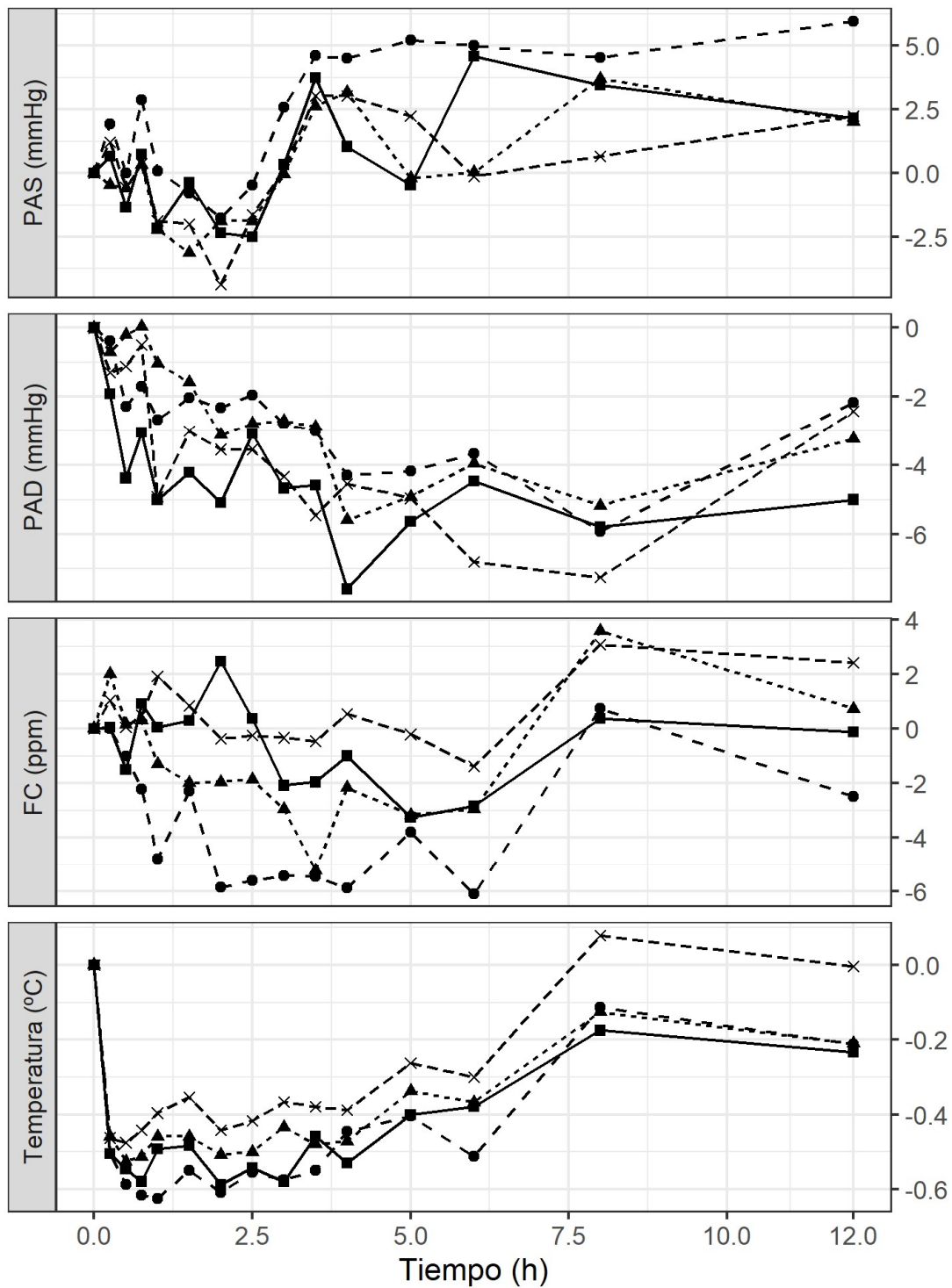
### 3. EFECTOS FISIOLÓGICOS

La evolución temporal de PAS, PAD, FC y Temperatura se muestran en la Figura 10, y en la Figura 11 se muestran los valores como diferencia con respecto a valor basal. Los valores de las diferentes variables estuvieron dentro de los rangos de normalidad fisiológicos y los tratamientos no produjeron efectos que fueran considerados clínicamente relevantes. Los resultados obtenidos tras el análisis ANOVA de dos factores (tratamiento y tiempo) se muestran en la Tabla 6. Solo la FC se vio influenciada de forma estadísticamente significativa por el factor tratamiento, mientras que todas las variables mostraron un efecto estadísticamente significativo para la variable tiempo.





**Figura 10.** Evolución temporal media de las constantes fisiológicas tras la administración de placebo (círculo), 7.5 mg de THC (cuadrado), la combinación de THC y CBD (cruz) y 7.5 mg de CBD (triángulo). PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca.



**Figura 11.** Evolución temporal media de la diferencia con respecto a su valor basal de las constantes fisiológicas tras la administración de placebo (círculo), 7.5 mg de THC (cuadrado), la combinación de THC y CBD (cruz), y 7.5 mg de CBD (triángulo). PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca.

**Tabla 6.** Resultados del análisis ANOVA de dos factores (tratamiento y tiempo) de los efectos fisiológicos

Efectos Fisiológicos	ANOVA 2 Factores					
	Tratamiento		Tiempo		Interacción	
	<i>F</i>	Valor <i>p</i>	<i>F</i>	Valor <i>p</i>	<i>F</i>	Valor <i>p</i>
<b>PAS</b>	1.492	0.224	8.587	0.000*	1.004	0.448
<b>PAD</b>	0.698	0.530	5.839	0.000*	1.287	0.215
<b>FC</b>	3.163	0.030*	5.702	0.000*	1.894	0.034*
<b>Temperatura</b>	1.659	0.195	19.505	0.000*	0.576	0.868

*PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; \*estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ).*

### 3.1. PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

La evolución media de los valores obtenidos para la PAS (Figura 10) se mantuvieron en todo momento dentro de los rangos fisiológicos (120/90) a excepción de la administración de CBD, que produjo un ligero aumento por encima de 120 mmHg que no se consideró clínicamente irrelevante.

Todos los tratamientos mostraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del tiempo como factor para la PAS con respecto a su respectivo valor basal: placebo ( $F=4.440$ ;  $p=0.000$ ); THC ( $F=3.484$ ;  $p=0.000$ ); CBD ( $F=2.821$ ;  $p=0.001$ ); y la combinación de THC y CBD ( $F=3.030$ ;  $p=0.006$ ).

El placebo presentó un aumento más duradero de la PAS que el resto de los tratamientos. La administración de placebo aumentó la PAS entre las 3.5 h y las 12 h, el THC a las 3.5 h y a las 6 h, y la combinación de THC y CBD a las 2 h y a las 4 h ( $p < 0.05$ ). Por su parte, el CBD no mostró diferencias estadísticamente significativas en ningún punto temporal con respecto a su valor basal tras los análisis post hoc ( $p > 0.05$ ). Los efectos fueron de intensidad leve y la

disminución inicial y posterior aumento (Figura 11) fueron comunes para los cuatro tratamientos.

### 3.2. PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA

Referente a la PAD, la variación media observada de los valores obtenidos (Figura 10) estuvo en todo momento dentro del rango de normalidad (80/50) tras la administración de los cuatro tratamientos. En este caso, los cuatro tratamientos mostraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del tiempo como factor con respecto a su valor basal respectivo: placebo ( $F=1.826$ ;  $p=0.034$ ); THC ( $F=2.309$ ;  $p=0.005$ ); CBD ( $F=3.602$ ;  $p=0.001$ ); y para la combinación ( $F=3.761$ ;  $p=0.001$ ).

El THC provocó una disminución con respecto a su valor basal más duradera que el resto de los tratamientos, observándose en la mayoría de los puntos temporales hasta las 12 h ( $p<0.05$ ). El resto de los tratamientos disminuyeron la variable en diferentes puntos temporales hasta las 8 h.

### 3.3. FRECUENCIA CARDÍACA

En el caso de la FC, la variación media observada por parte de los tratamientos activos (Figura 10) estuvo en todo momento por debajo del máximo fisiológico de 100 pulsaciones por minuto y por encima de los valores placebo.

En este caso, existieron diferencias entre tratamientos en los siguientes puntos temporales: 1 h ( $F=4.107$ ;  $p=0.010$ ); 2 h ( $F=6.837$ ;  $p=0.000$ ); 2.5 h ( $F=3.888$ ;  $p=0.013$ ); 3.5 h ( $F=3.131$ ;  $p=0.031$ ); y a 4 h ( $F=4.925$ ;  $p=0.004$ ). Se encontró una tendencia a la significación a las 3 h ( $F=2.326$ ;  $p=0.082$ ). En estos puntos temporales, el THC aumentó la FC con respecto al placebo a 1 h, 2 h, 2.5 h, 3.5 h y 4 h ( $p<0.05$ ). La combinación de THC y CBD presentó un comportamiento similar. Por su parte, el CBD sólo la aumentó con respecto placebo a las 2 h ( $p<0.05$ ).

Por otro lado, existió una variación estadísticamente significativa de la FC con respecto al valor basal para CBD ( $F=5.892$ ;  $p=0.000$ ) y placebo ( $F=4.904$ ;  $p=0.000$ ). El tratamiento con THC mostró una tendencia a la significación ( $F=1.939$ ;  $p=0.075$ ). El tratamiento con placebo produjo una disminución de la FC entre 1 h y las 6 h ( $p<0.05$ ) con respecto a su valor basal mientras que el CBD tuvo un efecto más variable, produciendo un incremento a las 0.25 h y 8 h y un descenso a las 3 h, 3.5 h y 5h ( $p<0.05$ ). El THC, tanto solo como en combinación, no mostró ninguna diferencia con respecto a su valor basal a lo largo del tiempo.

### 3.4. TEMPERATURA

En la evolución media de la temperatura (Figura 10) todos los valores se mantuvieron en todo momento dentro de los rangos fisiológicos ( $35.2-36.9^{\circ}\text{C}$ ) durante las cuatro ocasiones de tratamiento. Los diferentes tratamientos mostraron un comportamiento similar, pudiendo considerar los cambios por parte de los tratamientos activos como clínicamente irrelevantes.

Para la variable temperatura, todos los grupos de tratamiento mostraron un efecto estadísticamente significativo del factor tiempo: placebo ( $F=7.781$ ;  $p=0.000$ ); THC ( $F=5.692$ ;  $p=0.000$ ); combinación de THC y CBD ( $F=7.712$ ;  $p=0.000$ ); y CBD ( $F=5.376$ ;  $p=0.000$ ).

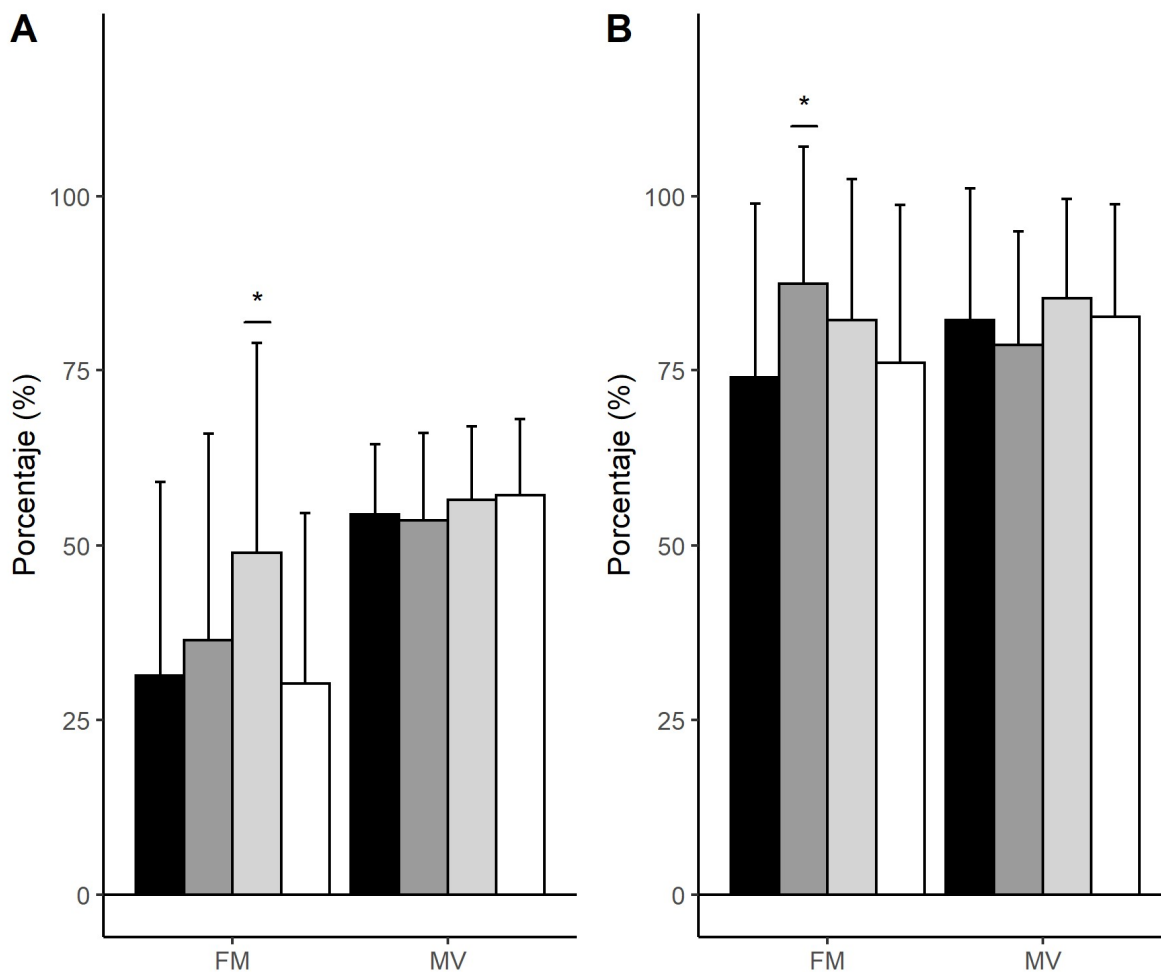
Todos los tratamientos mostraron una disminución de la temperatura similar a lo largo del tiempo, presentando diferencias estadísticamente significativas en casi todos los puntos temporales. Esta disminución de la temperatura fue leve, no alcanzando una disminución media de  $-1^{\circ}\text{C}$  (Figura 11). Para el THC, existió una disminución de la temperatura en todos los puntos temporales ( $p<0.05$ ) a excepción de las 2 h y 8 h ( $p>0.05$ ). De forma similar, la combinación de THC y CBD disminuyó la temperatura en todos los puntos temporales ( $p<0.05$ ) a excepción de las 8 h y las 12 h mientras que para el CBD y placebo hubo diferencias estadísticamente significativas en todos los puntos temporales ( $p<0.05$ ) excepto a las 8 h ( $p>0.05$ ).

#### 4. TEST DE MEMORIA

En la Figura 12 se muestran las proporciones (%) de las respuestas obtenidas tanto en la fase de recuerdo (Figura 12A) como en la fase de reconocimiento (Figura 12B) con respecto a las MV y a las FM para los alicientes críticos o “critical lures”.

En la fase de recuerdo se obtuvo una mayor proporción de MV que de FM, esta última viéndose aumentada tras el tratamiento de THC. El tratamiento de CBD y placebo presentaron proporciones similares. Con respecto a las MV, los cuatro tratamientos obtuvieron resultados similares.

En la fase de reconocimiento, el porcentaje tanto de FM como de MV fue superior al obtenido en la fase de recuerdo. La administración única de THC produjo el mayor aumento de FM. Referente a las MV, los cuatro tratamientos presentaron un comportamiento similar.



**Figura 12.** Porcentaje medio de recuerdo (A) y reconocimiento (B) para el paradigma DRM tras la administración de placebo (negro), 7.5 mg de THC (gris oscuro), la combinación de THC y CBD (gris claro) y 7.5 mg de CBD (blanco). Las barras de error representan 1 desviación estándar de la media. FM, falsas memorias; MV, memorias verdaderas; \*, diferencia estadísticamente significativa con respecto placebo ( $p < 0.05$ ).

#### 4.1. FASE DE RECUERDO

En la fase de recuerdo, el análisis ANOVA de un factor (tratamiento) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos para las MV ( $F=1.076$ ;  $p=0.365$ ), pero sí para las FM ( $F=3.831$ ;  $p=0.013$ ). Los posteriores análisis post hoc, comparando los tratamientos activos con el placebo, mostraron que el porcentaje de FM incrementó con respecto a placebo

tras la administración de la combinación de THC y CBD ( $p < 0.05$ ), tal y como se muestra en la Figura 12A. Por su parte, la administración única tanto de THC como de CBD no produjo ninguna diferencia con respecto a placebo ( $p > 0.05$ ).

## 4.2. FASE DE RECONOCIMIENTO

En la fase de reconocimiento, la mayoría de las palabras presentadas se reconocieron correctamente (Figura 12B). El porcentaje de MV fue prácticamente el doble que el observado en la fase de recuerdo, y las FM incrementaron por 3 comparado con los valores obtenidos durante la fase de recuerdo.

Para las MV no se encontró ningún efecto del tratamiento mediante el análisis ANOVA de un factor (tratamiento) ( $F=0.878$ ;  $p=0.457$ ). Por el contrario, el tratamiento sí tuvo un efecto con tendencia a la significación estadística en el reconocimiento de las FM ( $F=2.426$ ;  $p=0.073$ ). Los análisis posteriores mediante test de t-Student para datos pareados mostraron un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de FM tras la administración de THC con respecto a placebo ( $p < 0.05$ ). Este efecto no se observó con la administración de la combinación de THC y CBD, o de CBD ( $p > 0.05$ ).

Además, existieron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en la evaluación de “recuerdo-conocimiento” realizado en la fase de reconocimiento (Tabla 7). En este caso, los análisis post hoc determinaron que todos los tratamientos activos redujeron el porcentaje de recuerdo de las MV con respecto a placebo ( $p < 0.05$ ). Por el contrario, no se encontraron diferencias entre tratamientos en el porcentaje de recuerdo para las FM ( $F=0.109$ ;  $p=0.995$ ).



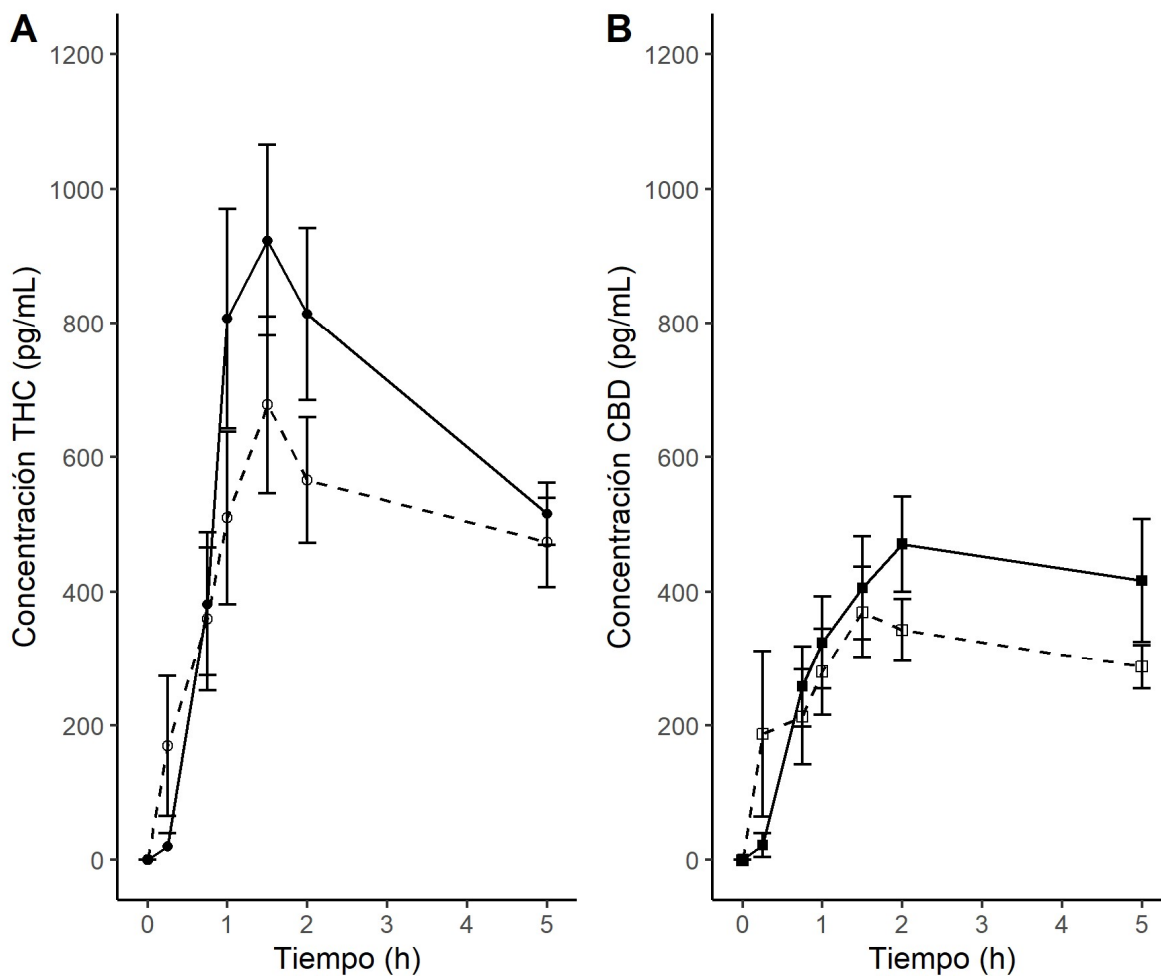
**Tabla 7.** Porcentaje de respuestas “recuerdo” en el DRM y ANOVA de un factor (tratamiento).

	% de Recuerdo	
	<i>MV</i>	<i>FM</i>
<b>Placebo</b>	73.8%	58.7%
<b>THC</b>	54.0%	59.7%
<b>CBD</b>	58.1%	62.8%
<b>Combinación</b>	57.9%	59.7%
<b>ANOVA</b>	F=4.964 p=0.005*	F=0.109 p=0.995

*MV, memorias verdaderas; FM, falsas memorias; \*estadísticamente significativo (p<0.05)*

## 5. FARMACOCINÉTICA

El curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias de THC y CBD tras su administración única y en combinación se muestra en la Figura 13. Las concentraciones medias máximas de THC se observaron a la 1.5 h mientras que para el CBD estas se observaron sobre las 2 h, ambas tanto tras su administración única como en combinación. En ambos casos, el curso temporal presentó concentraciones plasmáticas medias ligeramente inferiores con la coadministración de ambos compuestos en relación a su administración única, aunque con una elevada variabilidad interindividual.



**Figura 13.** Curso temporal de las concentraciones plasmáticas medias de THC (A) y CBD (B) tras su administración única y en combinación. Las barras de error representan 1 desviación estándar de la media. Concentración de THC tras administración única (círculos negros, línea continua); concentración de THC tras administración de la combinación de THC y CBD (círculos blancos, línea discontinua); concentración de CBD tras administración única (cuadrados negros, línea continua); concentración de CBD tras administración de la combinación de THC y CBD (cuadrados blancos, línea discontinua).

Todos los parámetros farmacocinéticos calculados (Tabla 8) estuvieron asociados a un alto grado de variabilidad interindividual. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de THC solo con respecto a su administración en

combinación, así como tampoco entre CBD solo con respecto a CBD en combinación ( $p>0.05$ ), tal y como se muestra en la Tabla 8. Aun así, la exposición a THC en las primeras cinco horas fue entre 1.5 y 2 veces superior a la de CBD. Estos resultados no se vieron modificados por la administración separada o conjunta de ambas sustancias.

**Tabla 8.** Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos para THC y CBD

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(pg/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub></b> <b>(h)</b>	<b>AUC<sub>0-5h</sub></b> <b>(h*pg/mL)</b>
<b>THC</b>			
<i>Administración THC</i>	1312.79 (798.68)	1.82 (1.12)	3087.16 (1707.81)
<i>Administración THC+CBD</i>	999.63 (629.02)	2.47 (1.75)	2408.52 (1724.34)
<i>Test t-Student</i>	p=0.082	p=0.141	p=0.094
<b>CBD</b>			
<i>Administración CBD</i>	695.71 (514.61)	2.75 (1.72)	1841.48 (1257.34)
<i>Administración THC+CBD</i>	650.96 (574.04)	2.35 (1.68)	1448.40 (878.44)
<i>Test t-Student</i>	p=0.740	p=0.327	p=0.116

*THC, tetrahidrocannabinol; CBD, cannabidiol; C<sub>max</sub>, concentración máxima; T<sub>max</sub>, tiempo para alcanzar la concentración máxima; AUC<sub>0-5h</sub>, área bajo la curva concentración-tiempo de 0h a 5h.*

Tras la comparación de los parámetros farmacocinéticos calculados en la prueba de falsas memorias (Tabla 9) entre la administración única y combinada de cada compuesto, la exposición no se vio modificada.

**Tabla 9.** Media (DE) de los parámetros farmacocinéticos para THC y CBD en la fase de recuerdo (1.5 h) y en la fase de reconocimiento (2 h)

	<b>C<sub>rec</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>C<sub>reconoc</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>AUC<sub>rec</sub></b> <b>(h*ng/mL)</b>	<b>AUC<sub>reconoc</sub></b> <b>(h*ng/mL)</b>
<b>Exposición a THC</b>				
Administración THC	0.96 (0.68)	0.81 (0.63)	0.68 (0.54)	1.12 (0.77)
Administración THC+CBD	0.71 (0.64)	0.62 (0.44)	0.56 (0.56)	0.88 (0.78)
<i>Test t-Student</i>	p=0.165	p=0.101	p=0.421	p=0.210
<b>Exposición a CBD</b>				
Administración CBD	0.41 (0.38)	0.47 (0.35)	0.42 (0.51)	0.55 (0.45)
Administración THC+CBD	0.39 (0.33)	0.36 (0.22)	0.35 (0.37)	0.53 (0.46)
<i>Test t-Student</i>	p=0.663	p=0.141	p=0.584	p=0.818

*THC, tetrahidrocannabinol; CBD, cannabidiol; DE, desviación estándar; C<sub>rec</sub>, concentración en la fase de recuerdo; C<sub>reconoc</sub>, concentración en la fase de reconocimiento; AUC<sub>rec</sub>, área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas vs tiempo hasta que las palabras son presentadas; AUC<sub>reconoc</sub>, área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas vs tiempo hasta el inicio de la fase de reconocimiento.*

## 6. CORRELACIONES

Las correlaciones entre la exposición a los compuestos y los efectos medidos mediante EAV se realizaron para esos efectos subjetivos que mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a su valor basal y/o con respecto a placebo. De estos, solamente el efecto “sequedad de boca” mostró una correlación positiva entre la C<sub>max</sub> de THC tras su administración única con E<sub>max</sub> (r=0.526; p=0.008) y con AUEC (r=0.455; p=0.026). Esta correlación desapareció cuando el THC se combinó con CBD (r=0.325 con p=0.130 y r=0.184 con p=0.401, respectivamente).

Por otro lado, para el efecto “colocado” existió una tendencia hacia una correlación positiva entre la  $C_{max}$  de THC tras su administración única y su AUEC ( $r=0.386$ ;  $p=0.062$ ), mientras que para “algún efecto” existió una tendencia entre la  $C_{max}$  de THC tras su administración combinada y su  $E_{max}$  ( $r=0.358$ ;  $p=0.086$ ).

Evaluando las correlaciones realizadas para los parámetros obtenidos durante la prueba de memoria, en la fase de recuerdo no se observó una correlación entre el porcentaje de MV y el porcentaje de FM en ninguno de los grupos de tratamiento (todos los coeficientes de correlación fueron inferiores a 0.2 con valores  $p>0.05$ ). Al igual que en el caso de la fase de recuerdo, en la fase de reconocimiento tampoco se observó una correlación entre las FM y las MV para THC ni para CBD ( $p>0.05$ ).

El porcentaje de FM en la fase de reconocimiento en el grupo de tratamiento con THC no se correlacionó con los parámetros farmacocinéticos de exposición al fármaco ( $C_{rec}$ ,  $C_{reconoc}$ ,  $AUC_{rec}$ ,  $AUC_{reconoc}$ ): todos los coeficientes de correlación fueron inferiores a 0.05 ( $p>0.05$ ). La creación de FM durante esta fase no se correlacionó tampoco con la puntuación obtenida en la EAV de “colocado” que se vio aumentada durante su realización (2 h) ( $r^2=0.08$ ;  $p>0.05$ ).

## 7. ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Durante todo el estudio solo se recogieron 8 acontecimientos adversos expresados libremente por el voluntario o tras pregunta específica que se recogen en la Tabla 10 junto con sus características. Todos fueron puntuales y de intensidad leve. Ninguno de ellos se consideró grave, y sólo el caso de dolor muscular supuso la administración de tratamiento farmacológico (paracetamol). Ninguno de ellos implicó el abandono del estudio por parte del voluntario. El voluntario que sufrió el acontecimiento adverso de ansiedad ya había presentado un aumento en la ansiedad antes de la sesión de tratamiento. De los efectos adversos detectados, ardor de boca y afta sublingual se relacionaron como posibles con el tratamiento, ya que el vehículo de los compuestos fue etanol con mentol. Dos voluntarios diferentes indicaron cefalea que en todos los casos fue puntual y de intensidad leve y no requirió tratamiento farmacológico.

**Tabla 10.** Efectos adversos reportados durante el estudio.

<b>Tratamiento</b>	<b>Acontecimiento adverso</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Relación de causalidad con el tratamiento</b>	<b>Tiempo de aparición tras administración</b>	<b>Duración</b>
<b>Placebo</b>	Cefalea	1	Improbable	5 h 42 min	6 h 55 min
	Mareo	1	No relacionado	7 h 30 min	0 h 05 min
<b>THC</b>	Cefalea	1	Improbable	5 h 39 min	5 h 45 min
<b>Combinación</b>	Cefalea	1	Probable	10 h 38 min	3 h 00 min
	Dolor muscular	1	No relacionado	13 h 02 min	4 d
	Ansiedad	1	No relacionado	6 h 44 min	1 d 16 h
<b>CBD</b>	Ardor de garganta	1	Posible	0 h 00 min	0 h 45 min
	Afta sublingual	1	Posible	2d	4 d

*THC, tetrahidrocannabinol; CBD, cannabidiol*

# DISCUSIÓN

El presente trabajo ha permitido evaluar los efectos psicotrópicos, fisiológicos y cognitivos que se producen tras la administración de una dosis sublingual terapéutica de THC, de CBD y de su combinación, comparado con la administración de placebo en sujetos sanos no consumidores de cannabis. Al mismo tiempo, se ha determinado la farmacocinética de ambos compuestos tanto tras su administración tanto única como en combinación.

Los resultados han mostrado que la administración sublingual de THC a una dosis de 7.5 mg produce leves efectos psicotrópicos típicamente asociados al consumo de cannabis. Entre los diferentes efectos evaluados, el THC ha producido efectos asociados al consumo de marihuana (como reflejan la escala MA del cuestionario ARCI y el efecto “colocado” evaluado mediante EAV), alteraciones cognitivas (observadas tanto en el cuestionario HRS como PSI en las subescalas de cognición y desorganización cognitiva, respectivamente), manía (evaluado mediante la correspondiente escala del cuestionario PSI) y alteraciones perceptivas (observado en las escalas de somatestesia y percepción del cuestionario HRS así como en la escala de distorsión perceptiva del cuestionario PSI). Además, ha producido un efecto de disforia (como refleja la escala anfetamínica del cuestionario ARCI) y de sedación (reflejado en la escala PCAG del cuestionario ARCI).

Este estudio ha demostrado por primera vez que el uso de una dosis sublingual terapéutica de THC aumenta la creación de falsas memorias —recuerdo distorsionado o falso de un suceso— evaluadas en la fase de reconocimiento del paradigma Deese-Roediger-McDermott, lo que sugiere un efecto deterioro sobre la memoria semántica. No obstante, no presenta una afectación sobre las memorias verdaderas, aun disminuyendo la certeza con la que estas son clasificadas.

Cabe destacar que con la administración conjunta de THC con CBD, este último reduce la duración o la intensidad de algunos de estos efectos, lo que se explicaría por una interacción farmacodinámica según muestran los resultados farmacocinéticos. La administración única de CBD, por su parte, estuvo prácticamente exenta de cualquier efecto psicotrópico, fisiológico o cognitivo evaluado en este estudio demostrando la inocuidad del compuesto.



## 1. EFECTOS SUBJETIVOS

El consumo del cannabis, así como la administración de THC, produce una amplia variedad de efectos psicotrópicos subjetivos debido a su acción sobre los receptores cannabinoides situados en el SNC. Estos efectos los declaran los pacientes de forma subjetiva y pueden variar en función de su hábito de consumo, pudiéndose observar un efecto de tolerancia en el caso de consumidores habituales o crónicos.

### 1.1. ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES

Uno de los efectos psicotrópicos subjetivos que hemos observado en el estudio mediante el uso de EAV es el de “boca seca”, típicamente asociado al cannabis y que se incluye en la escala MA del cuestionario ARCI para determinar los efectos típicos derivados de su consumo (Chait et al., 1985). Este efecto también se ha observado en estudios evaluando la administración fumada de THC (Bedi et al., 2010; Ilan et al., 2005) donde existen diferencias entre fumadores ocasionales y regulares, los primeros mostrando una mayor susceptibilidad (Desrosiers et al., 2015), posiblemente debido a un efecto de tolerancia (Weller & Halikas, 1982). En nuestro caso destaca el hecho de que el THC produjera sequedad de boca con una dosis sublingual única considerablemente baja. Este resultado contrasta con el que se observa tras su administración oral, donde en voluntarios sanos se requirieron dosis más altas a la empleada en este estudio para observar dicho efecto (Curran et al., 2002). Esta consideración podría indicar que este efecto se debe a un efecto a nivel local derivado de la presencia de receptores cannabinoides en las glándulas submandibulares afectando así la secreción de saliva (Prestifilippo et al., 2006), lo que implicaría una mayor sensibilidad por parte de la vía sublingual. Aun así, nuestros resultados mostraron la existencia de correlación entre este efecto y la  $C_{max}$  de THC, lo que indicaría un mecanismo, al menos de forma parcial, sistémico y no solo local. Este efecto a nivel sistémico se puede explicar por la presencia de receptores CB1 en el cerebro que reduciría la neurotransmisión a las glándulas submandibulares (Fernandez-Solari et al., 2009) mediante su actividad parasimpaticolítica (Cavero et al., 1972). A pesar de la poca relevancia que puede tener este efecto en sujetos sanos y a nivel puntual, y el hecho de

que su administración conjunta con CBD no mostrara dicho efecto, cabe resaltar la importancia que puede tener en pacientes con VIH con anorexia asociada a la pérdida de peso, lo que puede derivar en problemas en la masticación, deglución, sabor y habla, y como consecuencia resultar en un empeoramiento del estado nutricional. Esta consideración es aún más relevante si consideramos que en el uso clínico su administración se da de forma prolongada y se pueden emplear dosis superiores a las utilizadas en este estudio, lo que podría provocar un efecto de más intensidad, como se ha mostrado con dosis altas de nabiximoles (20 mg) (Guy & Flint, 2003). Aun así, habría que estudiar con detalle la posible existencia de un efecto de tolerancia sobre este efecto tras la administración de dosis repetidas de Sativex en pacientes con anorexia, tal y como se ha observado en sujetos sanos (Sellers et al., 2013).

Otro efecto comúnmente observado en los estudios relacionados con los cannabinoides es el efecto de “colocado”, probablemente relacionado con la modulación en la neurotransmisión de dopamina en el cuerpo estriado (Bossong et al., 2015). En nuestro caso dicho efecto también se observó, aunque con una intensidad baja. Como la mayoría de los efectos producidos por el THC, el efecto “colocado” es dependiente de la dosis, y es especialmente notable tras la administración endovenosa y fumada de THC, en el segundo caso observándose a partir de los 20 min tras su administración y pudiendo durar más de dos horas (Desrosiers et al., 2015; Heishman et al., 1989, 1997; Ilan et al., 2005; Morgan et al., 2010). Del mismo modo que ocurre con diferentes efectos del cannabis, el consumo recurrente del mismo se relaciona con una disminución de la intensidad observada (Desrosiers et al., 2015; Nowlan & Cohen, 1977), acorde con el hecho de que los consumidores de cannabis presentan una capacidad de síntesis de dopamina reducida (Bloomfield et al., 2014). La baja intensidad que hemos observado en nuestro estudio podría atribuirse al uso de una dosis baja y al hecho de que otros estudios han indicado que dosis sublinguales producen menos efectos que dosis orales equivalentes (Ballard et al., 2012; Karschner et al., 2011; McDonald et al., 2003; Schoedel et al., 2011), lo que podría estar relacionado con el efecto de primer paso y la formación del metabolito 11-OH-THC. El menor efecto “colocado” observado tras la administración sublingual del THC supondría una ventaja desde el punto de vista terapéutico, donde se busca evitar estos efectos, y aún más

conveniente es que su coadministración junto con CBD ha reducido el efecto producido por el THC en línea con los resultados observados tras la comparación de dosis orales de THC con dosis equivalentes de Sativex (Karschner et al., 2011). Aun así, no podemos obviar que en nuestro estudio la combinación de ambos compuestos presentó diferencias con respecto al placebo en algunos puntos temporales que no se observaron en otros estudios, incluso a dosis superiores, en consumidores de cannabis (Karschner et al., 2011), lo que hace necesaria una monitorización de este efecto a dosis más altas, con especial énfasis en pacientes que no presenten un consumo habitual. En este sentido, el incremento en la dosis de Sativex ha supuesto un aumento en el número de sujetos sanos aludiendo un estado de ánimo eufórico (Sellers et al., 2013).

De forma paralela, los resultados han mostrado que la posología utilizada ha provocado un aumento en el efecto de “me gusta”, un efecto que también se observa tras la administración oral de THC (Bedi et al., 2010; Cooper et al., 2013) con una intensidad menor a la observada tras la administración fumada de cannabis (Heishman et al., 1997). Este efecto se podría asociar a la valoración de “querer más” evaluada en otros estudios donde ambas escalas han aumentado (Ballard, Bedi, et al., 2012; Bedi et al., 2010, 2013; Curran et al., 2002; Schoedel et al., 2011), lo que podría propiciar su uso más allá de su necesidad terapéutica y sería causa de monitorización. Aun así, existen resultados dispares (McDonald et al., 2003) y dicho efecto parece ser más propenso tras la administración oral que sublingual de THC (Schoedel et al., 2011). Además, hay estudios donde se observa que, en sujetos con escasa experiencia en el consumo de cannabis, este efecto de “me gusta” o “querer más” parece reducirse al aumentar la dosis oral pudiendo implicar una mayor susceptibilidad al aumento de otros efectos no deseados (Ballard, Bedi, et al., 2012; Kirk & de Wit, 1999).

En este trabajo, el uso de EAV ha permitido demostrar que una dosis sublingual terapéutica de THC es suficiente para producir efectos psicotrópicos de baja intensidad y parece ser más propicia para el uso terapéutico que la vía oral en cuanto a su perfil de efectos no deseados. Aunque, además, su coadministración con CBD es preferible ya que deriva en una reducción en la intensidad o duración de dichos efectos, la administración de dosis repetidas podría

suponer un motivo de monitorización de los mismos durante su uso en la práctica clínica por un posible aumento de estos efectos con especial énfasis en sujetos no consumidores de cannabis.

## 1.2. CUESTIONARIOS DE AUTO INFORME

El consumo de cannabis se asocia a la aparición de síntomas psicóticos, siendo las alucinaciones uno de ellos. Nuestros resultados mostraron que la administración de una dosis única de 7.5 mg de THC solo o combinado con CBD produce leves efectos de tipo alucinógeno. Estos resultados se asemejan, aunque en menor grado, a los efectos observados en otros estudios donde se ha evidenciado la aparición de efectos típicamente asociados a alucinógenos clásicos como son la alteración perceptiva y cognitiva (Preller & Vollenweider, 2018). Nuestros resultados no son fortuitos, como muestra el hecho de que dosis orales entre 7.5 mg y 15 mg de THC producen un incremento en los síntomas positivos de la escala para el síndrome positivo y negativo de la esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés “Positive and Negative Syndrome Scale”) (Atakan et al., 2013; Martin-Santos et al., 2012; Winton-Brown et al., 2011) y en todas las subescalas excepto la de volición de la escala utilizada en nuestro estudio (Ballard, Bedi, et al., 2012). A pesar de ello, los resultados de este trabajo señalan de nuevo la importancia clínica de monitorizar estos efectos en los pacientes que tomen THC tanto solo como combinado, ya que los efectos del THC no se suavizaron con la coadministración de CBD. Más importante es la consideración de no haber incluido en nuestro estudio sujetos susceptibles a estos efectos, como pueden ser sujetos con psicosis recurrente o historia familiar de enfermedades psicóticas (D’Souza et al., 2005; van Os et al., 2002), que podrían presentar alteraciones aún más notables.

La dosis de THC utilizada en nuestro estudio también fue lo suficientemente alta como para producir efectos típicamente asociados al consumo de cannabis, evaluados en la escala MA del Inventario del Centro de Investigación de Adicciones (Chait et al., 1985). De nuevo, la baja intensidad que observamos en la evaluación de este inventario está en línea con el efecto dependiente de la dosis observado tras su administración oral (Ballard, Bedi, et al., 2012; Kirk

et al., 1998; McDonald et al., 2003) y acorde con los leves efectos observados tras la administración sublingual de 5 mg de THC (Makela et al., 2006). Este efecto se mantuvo tras su coadministración con CBD, como podíamos esperar, por ser este un componente de la marihuana, y en línea con los resultados obtenidos en otros estudios utilizando dosis bajas y altas de Sativex (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011). Otros estudios han requerido de dosis más altas de nabiximoles para evidenciar efectos típicos del cannabis (Schoedel et al., 2011), posiblemente debido a una mayor frecuencia de consumo de cannabis por parte de los sujetos incluidos en ese estudio.

Por otro lado, en este mismo cuestionario, también se observó un leve aumento en el efecto de sedación y efectos disfóricos de tipo anfetamínico por parte del THC en línea a los que se indican en otras investigaciones tras la administración oral de dosis equivalentes y superiores de THC (Ballard, Bedi, et al., 2012; Kirk et al., 1998; Martin-Santos et al., 2012; McDonald et al., 2003; Sugarman et al., 2011). Resulta curioso, y opuesto a lo que esperamos, que algunos de los efectos que nosotros hemos descrito son de mayor intensidad que los observados tras la administración oral de dosis equivalentes de THC (Ballard, Bedi, et al., 2012), lo que podría deberse a diferencias en la frecuencia de consumo de cannabis de los sujetos. En nuestro caso, la coadministración con CBD no supuso una reducción de estos efectos. Esta observación está en línea con la similitud de efectos observados en el inventario al comparar dosis de THC y marihuana, oral y fumada respectivamente, en usuarios con consumo habitual (Wachtel et al., 2002). Todo esto indica que estos efectos deben ser cuidadosamente monitorizados en situaciones donde se utilicen dosis superiores o repetitivas. Aun así, en nuestro caso el THC no reflejó un aumento en las escalas MBG y LSD midiendo actitud positiva y efectos disfóricos somáticos, como sí se observó tras su administración oral. Este hecho probablemente se asocia a los efectos sistemáticamente más bajos que hemos obtenido tras la administración sublingual con respecto a estudios utilizando administración oral lo que hace más apropiado su uso.

Otro efecto bien documentado por parte del THC es el que ejerce sobre la ansiedad, sobre todo en situaciones de gran exposición, derivado de un aumento en la activación de los receptores CB1 situados en la amígdala además de áreas corticales (S Bhattacharyya et al., 2010, 2017;

Fusar-Poli et al., 2009), opuesto al observado tras la administración de CBD (S Bhattacharyya et al., 2010). Una intoxicación por THC se asocia a un incremento de la ansiedad, comportándose de forma dependiente de la dosis (Ilan et al., 2005), efecto que también se observa tras la administración endovenosa de 2.5 mg y 5 mg de THC (D'Souza et al., 2004; Morgan et al., 2010). Por contrario, una reducción en el uso del cannabis se asocia a un descenso en la misma (Hser et al., 2017). En nuestro caso, dicho efecto no se observó ni en la medida de ansiedad de las EAV ni en el cuestionario específico de estado de ansiedad (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo), lo que fortalece la idea de que una dosis única sublingual de 7.5 mg no produce un efecto ansiogénico. De hecho, nuestros resultados se corresponden con otros estudios donde se han utilizado dosis bajas de Sativex (5.4 mg THC y 5 mg CBD) (Karschner et al., 2011). Esta ausencia de efecto contrasta con el incremento de ansiedad observado con dosis orales equivalentes o inferiores (5 mg) a las empleadas en nuestro estudio (Ballard, Bedi, et al., 2012; Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011; McDonald et al., 2003; Zuardi et al., 1982), sugiriendo una menor sensibilidad de la vía sublingual a provocar una respuesta ansiogénica con respecto a la vía oral.

En el momento de valorar el efecto ansiogénico cabe resaltar que podrían existir diferencias de susceptibilidad de las pruebas utilizadas. Mientras que a dosis bajas el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo podría ser menos permisivo en la valoración de la ansiedad que el uso de EAV, a dosis altas ambas valoraciones podrían detectar un incremento en la ansiedad (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011). También, comentar que el THC tiene un comportamiento bifásico de modo que produce un efecto ansiolítico a dosis bajas (Fabre & McLendon, 1981; Kayser et al., 2020; Linares et al., 2019). Aunque uno podría pensar que nuestra dosis podría provocar dicho efecto, la respuesta al THC dependería de factores externos como la personalidad, la existencia de trastornos de ansiedad y las condiciones ambientales (Crippa et al., 2009), así como del consumo habitual de cannabis (Bedi et al., 2010).

Como se ha comentado antes, el consumo de cannabis se asocia a la aparición de síntomas psicóticos. En su gran mayoría, los estudios que han investigado la relación entre el consumo de cannabis con el desarrollo de síntomas psicóticos subclínicos o enfermedades psicóticas han

mostrado que el consumo del primero predispone a un incremento de los segundos, especialmente cuando su consumo se da durante la adolescencia y si se utiliza cannabis de alta potencia (Arseneault et al., 2002; Bechtold et al., 2016; Di Forti et al., 2019; Mason et al., 2008; van Os et al., 2002). En relación con los resultados obtenidos en la Escala de puntuación de alucinógenos, la dosis sublingual de THC empleada en este estudio produjo efectos psicomiméticos medidos mediante el Inventario del Estado Psicomimético, herramienta utilizada para medir las experiencias de tipo psicótico. Los efectos observados son transitorios y de baja intensidad, acorde con su comportamiento dosis dependiente (Solowij et al., 2019). Los efectos observados en nuestro estudio en las diferentes subescalas se asemejan casi absolutamente con los obtenidos tras la administración de 10 mg de THC vía oral en sujetos sanos (Stokes et al., 2009). En la misma línea, los efectos sobre la distorsión perceptiva y la desorganización cognitiva se corresponden, aunque en menor intensidad, con los efectos observados tras la administración fumada de 8 mg de THC sólo o en combinación con 4 mg o 16 mg de CBD (Morgan et al., 2018; Solowij et al., 2019). De forma parecida, el aumento en la escala de manía se correspondería con la puntuación más alta que presentan los consumidores frecuentes con respecto a los ocasionales (Solowij et al., 2019).

A diferencia de lo que observamos en la Escala de puntuación de alucinógenos, tras la coadministración de THC con CBD, este último fue capaz de mitigar parcialmente estos efectos, lo que refuerza la idea de su comportamiento antipsicótico ya descrito (Leweke et al., 2000; E. Russo & Guy, 2006; Zuardi et al., 1995; Zuardi, Crippa, et al., 2006) y de su capacidad de revertir o atenuar los efectos psicomiméticos inducidos por THC (S Bhattacharyya et al., 2010; Englund et al., 2013; Morgan et al., 2012; Morgan & Curran, 2008; Schubart et al., 2011). En esta misma línea, se ha descrito que el uso de Sativex provocó menos efectos psicotrópicos que el uso de Nabilone (Robson, 2011). Aun así, la interacción entre ambos compuestos podría depender de la vía de administración, siendo necesaria una ratio superior de CBD: THC para poder revertir los efectos psicomiméticos inducidos por el THC tras su administración vaporizada (Solowij et al., 2019). Además, el efecto protector del CBD puede verse reducido en el caso de consumidores crónicos comparado con consumidores ocasionales

(Morgan et al. 2018). Es por ello que, a pesar de que estos efectos producidos por el THC fueron de baja intensidad, estos deberían ser controlados durante el tratamiento con THC, tanto sólo como en combinación, con especial énfasis en sujetos no consumidores de cannabis (D'Souza et al., 2008), donde la administración de dosis altas de Sativex (97.2 mg THC + 90 mg CBD) produjo serios acontecimientos adversos psiquiátricos que fueron motivo de una reducción de dosis (Sellers et al., 2013), y con rasgos esquizotípicos (Morgan et al., 2018).

## 2. EFECTOS FISIOLÓGICOS

En lo que se refiere a los efectos cardiovasculares, la taquicardia es uno de los efectos más consistentes que se observa tras la administración de THC. Por orden de afectación, se observa un incremento más marcado tras su administración endovenosa, seguida de la administración fumada y en menor grado tras su administración oral (Ohlsson, Lindgren, et al., 1980; Perez-Reyes et al., 1973). Este efecto sería más marcado en consumidores poco frecuentes (Solowij et al., 2019), al menos tras su administración vaporizada. El incremento en la frecuencia cardíaca constatado en nuestro estudio tras la administración de THC, tanto sólo como en combinación, estaría en línea con el efecto dependiente de la dosis observado tras la administración sublingual de Sativex (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011) y puede ser considerado clínicamente irrelevante al estar en todo momento dentro del rango fisiológico. La ausencia de un efecto protector por parte del CBD en nuestro estudio contrasta con el descenso en la frecuencia cardíaca observado tras la administración de por parte del THC junto con CBD con respecto a la administración única de THC tras su administración oral a ratios THC: CBD de 1:1 y 1:2 (Karniol et al., 1974), aunque también existen resultados contradictorios por esta vía (Zuardi et al., 1982). Cabe destacar que el efecto por parte del THC podría ser más intenso con la coadministración de dosis bajas de CBD (ratio THC: CBD de 1:0.5) (Karniol et al., 1974; Solowij et al., 2019). Nuestros resultados confirman así la seguridad de la dosis sublingual utilizada y corroboran los resultados de inocuidad obtenidos en otros estudios que han empleado administraciones sublinguales de THC tanto sólo como en combinación con CBD (Guy & Robson, 2003a; Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011).



El consumo de cannabis se ha relacionado con unos efectos sobre la presión sanguínea variables, pudiéndose observar un aumento de la presión sistólica sin, aparentemente, presentar diferencias entre fumadores ocasionales y crónicos (Ponto et al., 2004) así como con una hipotensión ortostática (Bedi et al., 2013; Jones, 2002). Nuestros resultados no mostraron un efecto sobre la presión arterial tras la administración de THC, tanto solo como en combinación, diferente del observado tras la administración de placebo, en línea con los resultados observados en otro estudio tras la administración sublingual de THC (Guy & Robson, 2003a). En el mismo sentido, aunque el uso de Sativex no se recomienda en personas con problemas cardíacos, su administración prolongada a dosis superiores tampoco ha mostrado alteraciones clínicamente relevantes a nivel cardiovascular (Sativex Oromucosal Spray – Summary of Product Characteristics (SPC) – (eMC), 2019).

### 3. EFECTOS COGNITIVOS

La administración tanto aguda como crónica de THC provoca una alteración en la memoria episódica, acorde con nuestros resultados, ya que tanto la memoria episódica como la memoria semántica se engloban dentro de la memoria declarativa o explícita. Esta alteración está posiblemente sujeta a un efecto de tolerancia, pudiendo presentar un efecto atenuado sobre consumidores regulares de cannabis (Bedi et al., 2010; Hart et al., 2010; Sugarman et al., 2011), y los resultados sobre la recuperación tras períodos de abstinencia son inconsistentes (Hanson et al., 2010; Medina et al., 2007). En esta misma línea, una de las reacciones adversas comunes, definidas como una frecuencia de entre  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ , observadas tras el tratamiento con Sativex es una alteración de la memoria (Sativex Oromucosal Spray – Summary of Product Characteristics (SPC) – (eMC), 2019). La memoria semántica requiere de un primer proceso de codificación seguido de un proceso de consolidación, que derivaría en su retención a nivel de la memoria a largo plazo, y por último de un proceso de recuerdo, que consistiría en la recuperación de la información. En este sentido, el paradigma DRM se ha utilizado en los últimos años para la investigación de la memoria episódica mediante la evaluación de las falsas memorias. La validez de la versión adaptada utilizada en este estudio se sustenta en que los

resultados obtenidos tras la administración de placebo durante la fase de recuerdo están en línea con los obtenidos tras el uso de su versión original por Roediger & McDermott (1995). Acorde con otros estudios, en esta fase obtuvimos un mayor índice de MV que de FM (Capek & Guenther, 2009; Fuentemilla et al., 2009). Referente a la fase de reconocimiento, los índices de MV y de FM en condiciones de placebo fueron cercanos a los obtenidos en otros estudios (Fuentemilla et al., 2009; Huron et al., 2001). En la misma fase, la tasa de acierto obtenida fue más alta que la conseguida en la fase de recuerdo, probablemente debido a que el previo recuerdo de las palabras ayuda a mejorar los test de reconocimiento (Roediger & McDermott, 1995). Este mismo recuerdo también es el responsable de una mayor identificación incorrecta de los alicientes críticos no presentados como palabras presentadas (Reyna et al., 2016).

El incremento en las falsas memorias que observamos derivado de la administración de THC en la fase de reconocimiento está acorde con el incremento en el incorrecto reconocimiento de palabras nuevas observado en otros estudios donde los efectos del THC fueron evaluados tanto en la fase de codificación (Cuttler et al., 2021; Kloft et al., 2019, 2020) como durante la fase de recuperación (Doss et al., 2018). Asimismo, se ha observado un incremento en los falsos positivos en otros estudios utilizando otros test de memoria (D'Souza et al., 2004, 2005). En nuestro caso, la fase de codificación se inició en el momento en que se esperaban las  $C_{max}$  (1.5 h), pudiéndose atribuir el efecto del THC a una alteración en la fase de codificación. Deducimos que este efecto, al igual que los que se han ido comentando, también se da de forma transitoria tras la administración de una dosis única considerando que Ballard et al., (2012) no encontraron un incremento en las FM dos días después de la administración única de dosis orales de hasta 15 mg de THC. Por contra, su uso de forma crónica sí se asociaría a un deterioro a nivel cognitivo (Crane et al., 2013; Cuttler et al., 2012; Solowij et al., 2011; Wagner et al., 2010).

En nuestro estudio, este incremento en las falsas memorias producido por la administración de THC ya no estuvo presente con la coadministración de CBD. Esta observación está en línea con su capacidad de reducir los síntomas de enfermedades propicias a su aparición, como son el trastorno de estrés postraumático y la depresión (Elms et al., 2019; Solowij et al., 2018).

Estudios previos han descrito que los consumidores crónicos u ocasionales de cannabis son más susceptibles a la formación de falsas memorias en el reconocimiento inmediato, y que este efecto es dependiente de la dosis de THC. Este efecto ocurre en usuarios bajo la intoxicación de cannabis, en condiciones de sobriedad, e incluso cuando se abstienen de su consumo hasta obtener test negativos en orina (Curran et al., 2002; Cuttler et al., 2021; Doss et al., 2018; Kloft et al., 2019, 2020; Riba et al., 2015). En nuestro estudio se incluyeron sujetos con escasa experiencia en el uso del cannabis lo que podría indicar que los efectos de CBD podrían disminuir con el uso debido al desarrollo de tolerancia, como ya se ha observado para los efectos psicotomiméticos (Morgan et al., 2018), o por diferencias en la ratio de THC: CBD presente en el cannabis comparado con nuestra ratio 1:1. Futuros estudios deberían abordar si el uso terapéutico de THC y CBD podría producir falsas memorias a largo plazo y a qué ratio el CBD atenuaría dicha alteración. En la misma línea, no observamos ningún efecto sobre las MV. Estos resultados estuvieron acordes con otros estudios donde no se observó ningún efecto en el índice de aciertos en la fase de reconocimiento (Doss et al., 2018; Kloft et al., 2019, 2020). En este sentido, el THC tuvo un comportamiento parecido a los antagonistas del receptor D<sub>2</sub>, haloperidol y sulpirida, ambos aumentando las falsas memorias sin tener una afectación sobre las MV (Guarnieri et al., 2016, 2017). La memoria episódica, según la teoría “Fuzzy-trace theory”, consiste en una parte literal (también llamada “verbatim”) y otra de esencia (también denominada “gist”), ambas independientes la una de la otra. Mientras que las MV se basan principalmente en el recuerdo de las memorias literales, las FM derivarían en gran parte de la memoria de la esencia. Aunque el procesamiento de la esencia (“gist”) gana influencia con el paso de los días o incluso semanas con respecto al procesamiento de la representación literal (“verbatim”) (Gallo, 2006, 2010), una persona bajo la influencia del THC podría ser más susceptible de aceptar decisiones basadas en la esencia incluso tras una dilación corta. Este efecto podría verse acentuado en personas de mayor edad (Brainerd & Reyna, 2002). Nuestros resultados apoyan que el THC podría afectar al proceso de recuperación de la memoria basada en la familiaridad, pero no a los procesos de reconocimiento de elementos específicos.

Referente a la fase de recuerdo, nuestros resultados podrían parecer contradictorios con los de otros estudios cuando el THC se ha administrado por vías de administración diferentes (fumado, oral o endovenoso) que han mostrado que el THC puede alterar las MV en el recuerdo inmediato y diferido de forma dependiente de la dosis (Curran et al., 2002; D'Souza et al., 2004; Englund et al., 2013; Morgan et al., 2012; Morrison et al., 2009). La falta de efecto en nuestro estudio podría explicarse por las bajas concentraciones plasmáticas de THC en nuestro estudio en comparación otros estudios en lo que se han administrado dosis equivalentes orales (McDonald et al., 2003), más que a una falta de poder estadístico propuesto por otros (Bidwell et al., 2018). La falta de efecto también podría derivar del tiempo al que se lleva a cabo la fase de recuerdo, pudiéndose ver más afectado el recuerdo diferido que el inmediato (Morgan et al., 2018). Tampoco podemos descartar por completo este efecto en otros estudios utilizando una metodología diferente, como con diferente número de listas, longitud de las mismas, o la fuerza asociativa tanto directa como inversa entre las palabras (Brainerd & Wright, 2005; Gallo & Roediger, 2002). Por otro lado, aunque la  $C_{max}$  media se observó cercana al tiempo de codificación (1.82h), no podríamos descartar una alteración sólo de la fase de recuperación en pacientes que mostrasen una  $T_{max}$  más tardía debido a la variabilidad interindividual presente en los parámetros farmacocinéticos.

En línea con lo anteriormente comentado, aunque la administración de THC se ha relacionado con un incremento en las intrusiones en el recuerdo libre de palabras (Ranganathan & D'Souza, 2006), nosotros no observamos dicha alteración tras la administración única de THC. Sorprendentemente, sí lo observamos cuando el THC fue coadministrado con CBD. El alto grado de variabilidad observado en la fase de recuerdo, el cual fue superior al obtenido en la fase de reconocimiento, podría explicar, al menos en parte, estos resultados que pueden parecer contradictorios y, a su vez, dificulta el poder sacar conclusiones. Con estos resultados, no podemos descartar un efecto perjudicial por parte del THC, tanto sólo como en combinación, en la fase de recuerdo. Futuros estudios deberían abordar este aspecto para replicar nuestros resultados.

En nuestro estudio no observamos una correlación entre las MV y las FM, ni en la fase de recuerdo ni en la de reconocimiento, para ninguno de los tratamientos. La ausencia de correlación en la fase de reconocimiento se puede atribuir a la idea de que el reconocimiento verdadero y el reconocimiento falso en el paradigma DRM por lo general no están correlacionados y son independientes uno del otro, como se ha comentado anteriormente. Esto podría deberse a que las MV y las FM son parcialmente mediadas por procesos de memoria (Salthouse & Siedlecki, 2007) y redes neuronales (Fuentemilla et al., 2009; Kim & Cabeza, 2007) diferentes. Mientras que la recuperación de la información en el caso de las MV puede estar vinculado a estructuras del lóbulo temporal medial, el reconocimiento de las FM podría involucrar una red neuronal más extendida incluyendo regiones frontoparietales, que mediarían la recuperación de la memoria basada en la familiaridad (Kim & Cabeza, 2007).

La ausencia de correlación entre las concentraciones plasmática del THC con los efectos sobre las falsas memorias contrasta con otros estudios donde se ha determinado que sí existe una correlación entre los niveles sanguíneos de THC y los errores en el recuerdo verbal diferido (Bidwell et al., 2018). Aun así, estas correlaciones consideraron las concentraciones de THC junto con las de sus metabolitos THC-COOH y THC-OH, que pueden tener actividad farmacológica (Perez-Reyes et al., 1972). La falta de correlación entre las concentraciones plasmáticas de THC y los efectos observados en nuestro estudio podrían deberse a un retraso en el efecto observado con respecto a las concentraciones plasmáticas de THC, que genera que las concentraciones no se puedan correlacionar con el efecto, ya que el máximo efecto se produce cuando las concentraciones del fármaco ya están en fase de descenso debido a que el efecto se correlaciona con las concentraciones en el lugar del efecto, posiblemente el cerebro (Awasthi et al., 2018; Chiang & Barnett, 1984; Hollister et al., 1981; Struogo et al., 2008). (Gill & Jones, 1972).

Los efectos observados derivarían de la acción del THC sobre zonas del SNC con alta densidad de receptores cannabinoides CB1 e implicadas en el aprendizaje y la memoria como son el hipocampo, el córtex prefrontal y la amígdala (S Bhattacharyya et al., 2010; Nestor et al., 2008; Yücel et al., 2008), los dos primeros ejerciendo un papel sobre la memoria declarativa y la

tercera encargada de la memoria emocional y que podría alterar tanto la creación de MV como de FM, en concreto afectando la neurotransmisión dopaminérgica.

Las decisiones “recuerdo-conocer” evaluadas durante la fase de reconocimiento aportan información sobre la experiencia subjetiva que acompaña a las decisiones de reconocimiento. Mientras se considera que el primero corresponde a un proceso de recuerdo, el segundo correspondería a un proceso de familiaridad, ambos disociados (Gardiner & Richardson-Klavehn, 2000), y que podrían verse influidos por la frecuencia de las palabras, observándose un aumento de las decisiones “recuerdo” en palabras de baja frecuencia o de poco uso (Gardiner & Java, 1990). Todos nuestros tratamientos mostraron un descenso estadísticamente significativo de las decisiones “recuerdo” comparado con la situación de placebo bajo la valoración de MV. Aunque ningún tratamiento modificó las MV en nuestro estudio, el THC y el CBD sí parecen reducir la certeza en el recuerdo involucrando recolecciones menos conscientes, que no se debería atribuir a un efecto sobre la atención (Curran et al., 2002; D’Souza et al., 2004). En este sentido, se ha observado que los sujetos bajo la intoxicación por cannabis son más propensos a aceptar como correctas palabras que les ocasionen dudas (Kloft et al., 2020). Es destacable que el THC aumentó las FM sin afectar los juicios de “recuerdo”. Acorde a estos resultados, en un estudio en el que se evaluó la memoria de testigos oculares, los sujetos intoxicados por cannabis mostraron menos certeza en las identificaciones correctas que los sujetos sobrios, un efecto que no se observó en las identificaciones incorrectas (Vredeveltdt et al., 2018). Podemos afirmar que el THC y el CBD producen un descenso en la recolección consciente de MV, pero no de FM, tal y como ocurre con otras sustancias psicoactivas como las benzodiazepinas y dosis bajas de escopolamina (Huron et al., 2001; Mintzer & Griffiths, 2001). Este hecho indica que la recolección consciente de las MV está alterada y, por consiguiente, no podríamos descartar un efecto también sobre las MV a dosis superiores.

Hasta dónde sabemos, nuestro estudio es el primero en evaluar y comparar los efectos psicotrópicos, fisiológicos y cognitivos producidos por el THC, solo o en combinación con CBD, en un mismo sujeto. Nuestros resultados indican que la formulación que hemos

utilizado podría ser más conveniente que el uso de dosis orales equivalentes al producir menos efectos no deseados. Aun así, aconsejaríamos la administración conjunta de THC con CBD, que podría resultar más ventajosa, ya que los resultados indican que el CBD podría mitigar los efectos psicotrópicos, medidos por EAV y los cuestionarios ARCI y PSI, así como las falsas memorias producidas por el THC. Esta consideración está en línea con el hecho de que el CBD es capaz de modular algunos de los efectos no deseados del THC incluyendo los efectos psicomiméticos y la ansiedad, así como cognitivos a nivel de memoria verbal (S Bhattacharyya et al., 2010; Englund et al., 2013; Morgan et al., 2010; Schubart et al., 2011; Zuardi, Crippa, et al., 2006). En el caso de las falsas memorias, la ausencia de un incremento de las mismas en la fase de reconocimiento tras la coadministración de THC y CBD está en línea con resultados similares obtenidos al comparar los efectos en la memoria producidos por cepas de cannabis con alto y bajo contenido de CBD (Morgan et al., 2010). Aunque para obtener un efecto bloqueante más amplio por parte del CBD podría ser necesaria una dosis más alta del mismo (Schoedel & Harrison, 2012; Solowij et al., 2019), en especial en consumidores habituales de cannabis quienes podrían presentar tolerancia a su efecto (Morgan et al., 2018), nuestro estudio reflejó algunos efectos atenuantes del CBD que no se han observado en otros estudios comparando dosis orales equivalentes de THC y Sativex (Karschner, Darwin, McMahon, et al., 2011). Cabe destacar que existen estudios donde dosis bajas de CBD han potenciado los efectos del THC, mientras que dosis altas de CBD los han atenuado (Solowij et al., 2019). Futuros estudios deberían clarificar la complejidad de la interacción entre THC y CBD, viéndose afectada por la dosis, la ratio, el consumo habitual, así como el intervalo de administración (Zuardi, Hallak, et al., 2012).

Estos resultados junto con el hecho de que la administración única de CBD no produjo efectos psicotrópicos, psicomiméticos o cognitivos podría deberse a los efectos opuestos que estos compuestos ejercen sobre los receptores CB1 principalmente localizados en las neuronas centrales y periféricas (Pertwee, 2008). Como los receptores CB1 están ampliamente distribuidos a lo largo del cerebro, la acción agonista del THC conduce a alteraciones o modulaciones de la neurotransmisión en un amplio rango de redes neuronales produciendo así

los efectos centrales psicoactivos (S Bhattacharyya et al., 2010; D'Souza et al., 2008). Contrariamente, el CBD podría reducir estos efectos actuando como agonista inverso en estos receptores (Laprairie et al., 2015), entre otros mecanismos de acción descritos (Campos et al., 2012; Pertwee, 2008).

La ausencia de efectos por parte del CBD que observamos en nuestro estudio coincide con la ausencia de otros efectos en el SNC como los efectos psicomiméticos asociados a su administración (Zhornitsky & Potvin, 2012), aunque también se ha observado que el CBD puede producir leves efectos de intoxicación (Solowij et al., 2019). En este caso, hasta donde sabemos, es el primer estudio donde se evalúa el efecto de la administración sublingual única de CBD en la creación de FM en sujetos sanos. Aunque nuestra dosis no ha producido ningún efecto, no descartamos que este pueda producir un efecto a dosis sublinguales superiores y con especial énfasis en pacientes sin experiencia o experiencia limitada en el consumo de cannabis.

#### 4. FARMACOCINÉTICA

Referente a la farmacocinética del THC, la  $C_{max}$  media obtenida en nuestro estudio fue inferior, como podíamos esperar, a la obtenida en otro estudio utilizando 10 mg de THC sublingual donde se obtuvieron valores cercanos a los 6 ng/mL (Guy & Robson, 2003a). Aun así, estas diferencias también podrían verse afectadas, al menos de forma parcial, a diferencias en la formulación del compuesto ya que el propilenglicol utilizado en el estudio de Guy & Robson, (2003) podría actuar sinérgicamente con el etanol como potenciador de la penetración (Panchagnula et al., 2001). Además, Guy & Robson, (2003) dieron comida 30 minutos antes de la administración de los compuestos, lo que podría haber incrementado la biodisponibilidad del THC como ya se ha descrito en el caso de los nabiximoles (Oh et al., 2017; Stott et al., 2013b). Nuestra  $C_{max}$  media también fue inferior a la obtenida en otros estudios donde se emplearon dosis orales a partir de 5 mg, tanto para consumidores regulares como ocasionales de cannabis (Karschner, Darwin, Goodwin, et al., 2011; Klumpers et al., 2012). Esto contrasta con la idea de que la administración sublingual debería asociarse a una biodisponibilidad mayor que la vía oral al evitar el efecto de primer paso. Aun así, la



administración oral también se asocia a un alto grado de variabilidad interindividual y nuestros resultados incluso presentaron un perfil farmacocinético similar al obtenido por Curran et al., (2002) tras la administración oral de 7.5 mg de THC a sujetos no consumidores de cannabis.

Tras la administración de 5 mg de THC vía oral se ha observado una  $T_{max}$  media más temprana que tras su administración sublingual (Klumpers et al., 2012) y que la administración de nuestra formulación de THC. De forma similar, se ha observado una  $T_{max}$  más temprana tras la administración conjunta de THC y CBD (10 mg) por vía oral que por vía sublingual (Guy & Robson, 2003b). Aunque la administración en mucosa oral debería presentar una  $T_{max}$  más temprana comparado con la vía oral, otros compuestos como el Lorazepam también han mostrado  $T_{max}$  superiores a 2 h tras su administración sublingual (Greenblatt et al., 1982). Además, el alto grado de variabilidad asociado a este parámetro observado en ambas vías de administración hace que sea complicado sacar conclusiones. Nuestra  $T_{max}$  está en línea con la observada tras la administración sublingual de 20 mg de THC (Guy & Flint, 2003), ambas más tempranas que la observada tras la administración de 10 mg (Guy & Robson, 2003a), atribuible a la comida que se dio previo a la administración del THC en este último, como se ha observado también con la administración de nabiximoles (Stott et al., 2013b). Cabe destacar que la estimación de la  $T_{max}$  podría verse influenciada por la retención del THC en la mucosa oral, donde los niveles de THC en líquidos orales tras la administración de Sativex han aumentado hasta las 0.25 h – 1 h (Lee et al., 2013), y que también se ha observado tras su administración fumada y, en menor grado, oral (Neidbala et al., 2004; Swortwood et al., 2017). Nuestro estudio demuestra que la formulación empleada deriva en una exposición general baja que podría explicar los efectos de baja intensidad observados.

Por otro lado, existen pocos estudios sobre la farmacocinética del CBD y aún menos tras su administración sublingual. El uso de dosis orales considerablemente superiores, así como su habitual coadministración con THC hacen complicadas las comparaciones entre estudios. La  $C_{max}$  media en nuestro estudio fue inferior, como era de esperar, a la obtenida por Guy & Flint (2003) tras la administración sublingual de 20 mg de CBD, quienes obtuvieron un valor medio de 2.05 ng/mL. De nuevo, la  $T_{max}$  se asoció a un alto grado de variabilidad, lo que hizo

complicado establecer comparaciones. Tanto en nuestro estudio como en el estudio de Guy & Flint (2003), la  $T_{\max}$  media se dio entre las 2 h y las 3 h.

Al comparar ambos compuestos, el THC mostró una exposición ( $C_{\max}$  y  $AUC_{0-t}$ ) significativamente superior a la que presentó el CBD, lo que coincide con otros estudios utilizando la administración sublingual de ambos compuestos (Guy & Flint, 2003; Schoedel et al., 2011). Este patrón también se observó tras la administración oral, donde 40 mg de CBD mostró un curso temporal plasmático dentro del mismo rango que el observado tras 20 mg de THC (Aguirell et al., 1981). Estos resultados concuerdan con el volumen de distribución que presenta el CBD, que es más alto que el del THC, junto con un aclaramiento plasmático similar entre ambos compuestos (Ohlsson et al., 1986).

Ni el CBD ni el THC modificaron la farmacocinética del otro como muestra la ausencia de diferencias entre parámetros farmacocinéticos, cuando ambos compuestos son administrados solos comparado con su administración conjunta. En la misma línea, otros estudios observaron resultados similares tras la administración de dosis de 10 mg y 20 mg de THC y CBD, tanto solos como en combinación (Guy & Flint, 2003; Guy & Robson, 2003a). Se han descrito resultados similares tras la administración oral de THC y la administración de dosis equivalentes de Sativex (Karschner, Darwin, Goodwin, et al., 2011). Tampoco la administración de THC oral sólo y con CBD, ni la administración oral de CBD previa a la administración endovenosa de THC presentaron diferencias entre ellas (Englund et al., 2013; Hunt et al., 1981; Nadulski et al., 2005). Esta falta de interacción a nivel farmacocinético contrasta con la posible interacción farmacocinética que se ha observado en estudios preclínicos cuando la administración de CBD precede la administración de THC, e indicaría que el leve descenso en la duración o intensidad de los efectos producidos por el THC cuando es administrado conjuntamente con el CBD se debe a una interacción farmacodinámica y no a una interacción a farmacocinética.

# LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo presentó alguna limitación a la hora de evidenciar los efectos producidos por el THC sublingual, así como el papel protector por parte del CBD, si estos se administran a dosis superiores como puede ser en el caso de Sativex®. La baja dosis utilizada en nuestro estudio tanto de THC como de CBD, produjeron efectos de baja intensidad difícilmente relevantes. La dosis fue seleccionada basada en base al THC, en un punto intermedio entre las dosis de 5 mg y 10 mg sublinguales de THC utilizadas en otros estudios (Guy & Robson, 2003a; Makela et al., 2006) y como punto intermedio de otros estudios evaluando dosis bajas y altas de Sativex (Karschner, Darwin, Goodwin, et al., 2011), además de por consideraciones éticas. A pesar de que, bajo su uso clínico, conllevaría 5 días para llegar a la dosis seleccionada (Sativex Oromucosal Spray – Summary of Product Characteristics (SPC) – (eMC), 2019), a los pacientes se les permite auto dosificarse hasta una dosis máxima de 32.4 mg de THC y 30 mg de CBD y los fármacos se utilizan durante un largo período de tiempo. Por estos motivos, los resultados observados en nuestro estudio podrían no reflejar la realidad en esos casos donde el tratamiento requiera de dosis más altas y más prolongadas. Por ello, es necesario que futuros estudios aborden el uso de dosis más altas y durante períodos temporales más largos ya que la intensidad y duración de los efectos observados en este estudio, así como la interacción entre ambos, podrían tener un impacto importante en el día a día de los pacientes. En este sentido, el uso de dosis más altas podría clarificar cuáles de los efectos observados en nuestro estudio podrían considerarse clínicamente relevantes, lo que permitiría sacar conclusiones más sólidas. Aunque el objetivo de este estudio era el de determinar los efectos de dosis sublinguales terapéuticas de THC y CBD tanto solos como en combinación en pacientes sanos, estos compuestos se utilizan en pacientes que padecen anorexia asociada a VIH. Es importante, en estos casos, tener en cuenta que la farmacocinética de ambos compuestos puede verse fácilmente alterada y como consecuencia alterar también su comportamiento farmacodinámico. Aunque ya existen estudios sobre la farmacocinética en pacientes con anorexia (Reuter & Martin, 2016), aún existe una falta de caracterización importante y más teniendo en cuenta la alta variabilidad interindividual asociada a estos compuestos. Cabe recordar que los efectos observados en este estudio tampoco son extrapolables a población que

presente síntomas psicóticos o historia familiar de enfermedad psicótica, quienes serían más propensos a presentar síntomas psicotomiméticos.

En el paradigma DRM, hubiese sido adecuado tener en cuenta las falsas memorias derivadas de las palabras no relacionadas presentes en las listas ya que algunos estudios han mostrado diferencias entre ellas (Doss et al., 2018; Kloft et al., 2019, 2020). Aunque futuros estudios deberían considerar esta diferenciación, nuestros resultados se pueden considerar sólidos al haber obtenido los alicientes críticos o “critical lures” de los alicientes críticos de otras listas de palabras de la versión original no estudiadas para evitar sesgos en la comparación (Fuentemilla et al., 2009).

Aunque la administración sublingual debería presentar una absorción más rápida que la vía oral, el THC y el CBD presentan una absorción muy variable y una alta distribución a tejido graso, lo que provoca que la determinación de concentraciones plasmáticas hasta las 5 h pueda resultar insuficiente para determinar el perfil farmacocinético de ambos. También, más puntos de concentraciones plasmáticas durante la fase de absorción hubiese sido adecuado, al presentar esta gran variabilidad interindividual. Estudios con más puntos temporales en la fase de absorción y durante un período más largo son necesarios para caracterizar de forma precisa el comportamiento farmacocinético y la posible interacción a este nivel de ambos compuestos.

# CONCLUSIONES

1. La administración sublingual de 7.5 mg de THC produce leves efectos psicotrópicos subjetivos medidos mediante escalas analógicas visuales y cuestionarios de autoinforme.
2. La administración sublingual de 7.5 mg de CBD no se asocia con la aparición de efectos psicotrópicos medidos mediante escalas analógicas visuales y cuestionarios de autoinforme a excepción de un incremento en el efecto de sedación.
3. La administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y 7.5 mg de CBD produce efectos psicotrópicos medidos mediante escalas analógicas visuales y cuestionarios de autoinforme, en general de menor duración o intensidad que los observados tras la administración sublingual de 7.5 mg de THC.
4. La administración sublingual de 7.5 mg de THC produce un leve aumento de la frecuencia cardíaca con respecto a placebo clínicamente irrelevante, sin tener afectación sobre la presión arterial (sistólica y diastólica) o la temperatura.
5. La administración sublingual de 7.5 mg de CBD no produce modificaciones clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca, la presión arterial (sistólica y diastólica) o la temperatura.
6. La administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y 7.5 mg de CBD produce un leve aumento de la frecuencia cardíaca clínicamente irrelevante, sin afectación sobre la presión arterial (sistólica y diastólica) o la temperatura.
7. La administración de una dosis sublingual terapéutica de THC en pacientes sanos provoca una alteración cognitiva reflejado en el aumento de las falsas memorias en el paradigma DRM sin una afectación sobre las memorias verdaderas y reduce la certeza con la que se determinan las memorias verdaderas.
8. La administración de una dosis sublingual terapéutica de CBD en pacientes sanos no provoca ninguna alteración cognitiva evaluada mediante el paradigma DRM.
9. La administración sublingual conjunta de 7.5 mg de THC y 7.5 mg de CBD provoca una alteración cognitiva evidenciado en el aumento de falsas memorias en la fase de recuerdo del paradigma DRM sin una afectación sobre la fase de reconocimiento, además de reducir la certeza con la que las memorias verdaderas se determinan.

10. La administración sublingual de 7.5 mg de THC presenta una farmacocinética con gran variabilidad interindividual, con una  $C_{\max}$  media (DE) de 1312.79 (798.68) pg/mL, una  $T_{\max}$  media (DE) de 1.82 (1.12) h y una exposición de 3087.12 (1707.81) h\*pg/mL.
11. La administración sublingual de 7.5 mg de CBD presenta una farmacocinética variable, con una  $C_{\max}$  media (DE) de 695.71 (514.61) pg/mL, una  $T_{\max}$  media (DE) de 2.75 (1.72) h y una exposición de 1841.48 (1257.34) h\*pg/mL.
12. La Farmacocinética de TCH y CBD no se ve modificada cuando ambos compuestos se administran de forma conjunta por vía sublingual en una proporción 1:1.
13. Aunque la administración de 7.5 mg de THC y CBD solos o en combinación presenta un perfil de acontecimientos adversos seguro, la reducción en la intensidad o duración de los efectos de THC que se produce cuando se coadministra con CBD se debe a una interacción farmacodinámica. Los parámetros farmacocinéticos no presentaron diferencias entre la administración única o en combinación de ambos compuestos.



**REFERENCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS**

- Abrams, D. I., Hilton, J. F., Leiser, R. J., Shade, S. B., Elbeik, T. A., Aweeka, F. T., Benowitz, N. L., Bredt, B. M., Kosel, B., Aberg, J. A., Deeks, S. G., Mitchell, T. F., Mulligan, K., Bacchetti, P., McCune, J. M., & Schambelan, M. (2003). Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med*, *139*(4), 258–266.
- Abrams, D. I., Jay, C. A., Shade, S. B., Vizoso, H., Reda, H., Press, S., Kelly, M. E., Rowbotham, M. C., & Petersen, K. L. (2007). Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology*, *68*(7), 515–521.
- Adams, R., Hunt, M., & Clark, J. H. (1940). Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I. *J Am Chem Soc*, *62*(1), 196–200.
- Agurell, S., Carlsson, S., Lindgren, J. E., Ohlsson, A., Gillespie, H., & Hollister, L. (1981). Interactions of delta 1-tetrahydrocannabinol with cannabiniol and cannabidiol following oral administration in man. Assay of cannabiniol and cannabidiol by mass fragmentography. *Experientia*, *37*(10), 1090–1092.
- Albayram, Ö., Passlick, S., Bilkei-Gorzo, A., Zimmer, A., & Steinhäuser, C. (2016). Physiological impact of CB1 receptor expression by hippocampal GABAergic interneurons. *Pflugers Arch*, *468*(4), 727–737.
- Alvarez, J. C., Hartley, S., Etting, I., Ribot, M., Derridj-Ait-Younes, N., Verstuyft, C., Larabi, I. A., & Simon, N. (2021). Population pharmacokinetic model of blood THC and its metabolites in chronic and occasional cannabis users and relationship with on-site oral fluid testing. *Br J Clin Pharmacol*, *87*(8), 3139–3149.
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2002). Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, *325*(7374), 1212–1213.

- Atakan, Z., Bhattacharyya, S., Allen, P., Martín-Santos, R., Crippa, J. A., Borgwardt, S. J., Fusar-Poli, P., Seal, M., Sallis, H., Stahl, D., Zuardi, A. W., Rubia, K., & McGuire, P. (2013). Cannabis affects people differently: Inter-subject variation in the psychotogenic effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: A functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers. *Psychological Medicine*, *43*(6), 1255–1267.
- Atsmon, J., Heffetz, D., Deutsch, L., Deutsch, F., & Sacks, H. (2018). Single-Dose Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol Following Administration of PTL101: A New Formulation Based on Gelatin Matrix Pellets Technology. *Clin Pharmacol Drug Dev*, *7*(7), 751–758.
- Awasthi, R., An, G., Donovan, M. D., & Boles Ponto, L. L. (2018). Relating Observed Psychoactive Effects to the Plasma Concentrations of Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Its Active Metabolite: An Effect-Compartment Modeling Approach. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *107*(2), 745–755.
- Bacci, A., Huguenard, J. R., & Prince, D. A. (2004). Long-lasting self-inhibition of neocortical interneurons mediated by endocannabinoids. *Nature*, *431*(7006), 312–316.
- Baker, D., Pryce, G., Croxford, J. L., Brown, P., Pertwee, R. G., Makriyannis, A., Khanolkar, A., Layward, L., Fezza, F., Bisogno, T., & Di Marzo, V. (2001). Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*, *15*(2), 300–302.
- Ballard, M. E., Bedi, G., & de Wit, H. (2012). Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on evaluation of emotional images. *J Psychopharmacol*, *26*(10), 1289–1298.
- Ballard, M. E., Gallo, D. A., & de Wit, H. (2012). Psychoactive drugs and false memory: comparison of dextroamphetamine and delta-9-tetrahydrocannabinol on false recognition. *Psychopharmacology (Berl)*, *219*(1), 15–24.
- Beal, J. E., Olson, R., Laubenstein, L., Morales, J. O., Bellman, P., Yangco, B., Lefkowitz, L., Plasse, T. F., & Shepard, K. V. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage*, *10*(2), 89–97.

- Bechtold, J., Hipwell, A., Lewis, D. A., Loeber, R., & Pardini, D. (2016). Concurrent and Sustained Cumulative Effects of Adolescent Marijuana Use on Subclinical Psychotic Symptoms. *Am J Psychiatry*, *173*(8), 781–789.
- Bedi, G., Cooper, Z. D., & Haney, M. (2013). Subjective, cognitive, and cardiovascular dose-effect profile of nabilone and dronabinol in marijuana smokers. *Addict Biol*, *18*(5), 872–881.
- Bedi, G., Foltin, R. W., Gunderson, E. W., Rabkin, J., Hart, C. L., Comer, S. D., Vosburg, S. K., & Haney, M. (2010). Efficacy and Tolerability of High-Dose Dronabinol Maintenance in HIV-Positive Marijuana Smokers: A Controlled Laboratory Study. *Psychopharmacology (Berl)*, *212*(4), 675–686.
- Benito, C., Nunez, E., Tolon, R. M., Carrier, E. J., Rabano, A., Hillard, C. J., & Romero, J. (2003). Cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are selectively overexpressed in neuritic plaque-associated glia in Alzheimer's disease brains. *Journal of Neuroscience*, *23*(35), 11136–11141.
- Benito, C., Romero, J. P., Tolon, R. M., Clemente, D., Docagne, F., Hillard, C., Guaza, C., & Romero, J. (2007). Cannabinoid CB1 and CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are specific markers of plaque cell subtypes in human multiple sclerosis. *J Neurosci*, *27*(9), 2396–2402.
- Berrendero, F., & Maldonado, R. (2002). Involvement of the opioid system in the anxiolytic-like effects induced by Delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology*, *163*(1), 111–117.
- Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., A. Crippa, J., & K. McGuire, P. (2012). Neural Mechanisms for the Cannabinoid Modulation of Cognition and Affect in Man: A Critical Review of Neuroimaging Studies. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(32), 5045–5054.

- Bhattacharyya, S., Egerton, A., Kim, E., Rosso, L., Barros, D. R., Hammers, A., Brammer, M., Turkheimer, F. E., Howes, O. D., & McGuire, P. (2017). Acute induction of anxiety in humans by delta-9-tetrahydrocannabinol related to amygdalar cannabinoid-1 (CB1) receptors. *Sci Rep*, *7*(1), 15025.
- Bhattacharyya, S., Morrison, P. D., Fusar-Poli, P., Martin-Santos, R., Borgwardt, S., Winton-Brown, T., Nosarti, C., O'Carroll, C. M., Seal, M., Allen, P., Mehta, M. A., Stone, J. M., Tunstall, N., Giampietro, V., Kapur, S., Murray, R. M., Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Atakan, Z., & McGuire, P. K. (2010). Opposite effects of  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*, *35*(3), 764–774.
- Bidwell, L. C., Mueller, R., YorkWilliams, S. L., Hagerty, S., Bryan, A. D., & Hutchison, K. E. (2018). A Novel Observational Method for Assessing Acute Responses to Cannabis: Preliminary Validation Using Legal Market Strains. *Cannabis Cannabinoid Res*, *3*(1), 35–44.
- Birnbaum, A. K., Karanam, A., Marino, S. E., Barkley, C. M., Rummel, R. P., Roslawski, M., Gramling-Aden, M., & Leppik, I. E. (2019). Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, *60*(8), 1586–1592.
- Bisogno, T., Hanus, L., De Petrocellis, L., Tchilibon, S., Ponde, D. E., Brandi, I., Moriello, A. S., Davis, J. B., Mechoulam, R., & Di Marzo, V. (2001). Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. *Br J Pharmacol*, *134*(4), 845–852.
- Bloomfield, M. A. P., Morgan, C. J. A., Egerton, A., Kapur, S., Curran, H. V., & Howes, O. D. (2014). Dopaminergic Function in Cannabis Users and Its Relationship to Cannabis-Induced Psychotic Symptoms. *Biol Psychiatry*, *75*(6), 470–478.

- Booth, M. (2005). A la Mode Du Hachisch. In *Cannabis: A History*. Picador.
- Borgen, L. A., & Davis, W. M. (1974). Cannabidiol interaction with delta9-tetrahydrocannabinol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, 7(4), 663–670.
- Bornheim, L. M., & Grillo, M. P. (1998). Characterization of cytochrome P450 3a inactivation by cannabidiol: Possible involvement of cannabidiol-hydroxyquinone as a P450 inactivator. *Chemical Research in Toxicology*, 11(10), 1209–1216.
- Bosi, D. C., Hallak, J. E. C., Dursun, S. M., & Deakin, J. F. W. (2003). Effects of cannabidiol on (s)-ketamine-induced psychopathology in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 17 (Suppl)(A55).
- Bossong, M. G., Mehta, M. A., van Berckel, B. N. M., Howes, O. D., Kahn, R. S., & Stokes, P. R. (2015). Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(15), 2723–2729.
- Braida, D., Limonta, V., Malabarba, L., Zani, A., & Sala, M. (2007). 5-HT<sub>1A</sub> receptors are involved in the anxiolytic effect of Delta9-tetrahydrocannabinol and AM 404, the anandamide transport inhibitor Sprague-Dawley rats. *Eur J Pharmacol*, 555(2–3), 156–163.
- Brainerd, C. J., & Reyna, V. F. (2002). Fuzzy-Trace Theory and False Memory. *Current Directions in Psychological Science*, 11(5), 164–169.
- Brainerd, C. J., & Wright, R. (2005). Forward association, backward association, and the false-memory illusion. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 31(3), 554–567.
- Brenneisen, R. (2007). Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents. *Marijuana and the Cannabinoids*, 7, 17–49.
- Britch, S. C., Wiley, J. L., Yu, Z., Clowers, B. H., & Craft, R. M. (2017). Cannabidiol- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol interactions on acute pain and locomotor activity. *Drug and Alcohol Dependence*, 175, 187–197.

- Brunner, T. F. (1977). Marijuana in Ancient Greece and Rome? The literary Evidence. *Journal of Psychoactive Drugs*, 9(3), 221–225.
- Calapai, F., Cardia, L., Sorbara, E. E., Navarra, M., Gangemi, S., Calapai, G., & Mannucci. (2020). Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics*, 12(3), 265.
- Callén, L., Moreno, E., Barroso-Chinea, P., Moreno-Delgado, D., Cortés, A., Mallol, J., Casadó, V., Lanciego, J. L., Franco, R., Luis, C., Canela, E. I., & McCormick, P. (2012). Cannabinoid Receptors CB1 and CB2 Form Functional Heteromers in Brain. *J Biol Chem*, 287(25), 20851–20865.
- Campos, A. C., Moreira, F. A., Gomes, F. V, del Bel, E. A., & Guimarães, F. S. (2012). Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1607), 3364–3378.
- Capek, S., & Guenther, R. K. (2009). Caffeine's effects on true and false memory. *Psychol Rep*, 104(3), 787–795.
- Castillo, P. E., Younts, T. J., Chávez, A. E., & Hashimoto, Y. (2012). Endocannabinoid Signaling and Synaptic Function. *Neuron*, 76(1), 70–81.
- Cavero, I., Buckley, J. P., & Jandhyala, B. S. (1972). Parasympatholytic activity of (-)-9-trans-tetrahydrocannabinol in mongrel dogs. *Eur J Pharmacol*, 19(2), 301–304.
- Cawston, E. E., Hunter, M. R., & Glass, M. (2017). Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. In V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (pp. 573–583). Academic Press, Elsevier.
- Chait, L. D., Fischman, M. W., & Schuster, C. R. (1985). “Hangover” effects the morning after marijuana smoking. *Drug and Alcohol Dependence*, 15(3), 229–238.

- Chang, A. E., Shiling, D. J., Stillman, R. C., Goldberg, N. H., Seipp, C. A., Barofsky, I., Simon, R. M., & Rosenberg, S. A. (1979). Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation. *Ann Intern Med*, *91*(6), 819–824.
- Chavarría-Siles, I., Contreras-Rojas, J., Hare, E., Walss-Bass, C., Quezada, P., Dassori, A., Contreras, S., Medina, R., Ramírez, M., Salazar, R., Raventos, H., & Escamilla, M. A. (2008). Cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) and susceptibility to a quantitative phenotype for hebephrenic schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, *147*(3), 279–284.
- Cherniakov, I., Izgelov, D., Domb, A. J., & Hoffman, A. (2017). The effect of Pro NanoLipospheres (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model. *Eur J Pharm Sci*, *109*, 21–30.
- Chiang, C. W., & Barnett, G. (1984). Marijuana effect and delta-9-tetrahydrocannabinol plasma level. *Clin Pharmacol Ther*, *36*(2), 234–238.
- Cichewicz, D. L. (2004). Synergistic interactions between cannabinoid and opioid analgesics. *Life Sci*, *74*(11), 1317–1324.
- Clarke, R. C., & Merlin, M. D. (2013a). Introduction to the Multipurpose Plant Cannabis. In Robert C Clarke (Ed.), *Cannabis. Evolution and Ethnobotany* (pp. 1–11). University of California Press.
- Clarke, R. C., & Merlin, M. D. (2013b). The Cultural Diffusion of Cannabis. In R. C. Clarke & M. D. Merlin (Eds.), *Cannabis. Evolution and Ethnobotany* (pp. 59–133). University of California Press.
- Collin, C., Davies, P., Mutiboko, I. K., & Ratcliffe, S. (2007). Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, *14*(3), 290–296.



- Collin, C., Ehler, E., Waberzinek, G., Alsindi, Z., Davies, P., Powell, K., Notcutt, W., O'Leary, C., Ratcliffe, S., Nováková, I., Zapletalova, O., Píková, J., & Ambler, Z. (2010). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallelgroup study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. *Neurol Res*, *32*(5), 451–459.
- Consroe, P., Kennedy, K., & Schram, K. (1991). Assay of plasma cannabidiol by capillary gas chromatography/ion trap mass spectroscopy following high-dose repeated daily oral administration in humans. *Pharmacol Biochem Behav*, *40*(3), 517–522.
- Consroe, P., Laguna, J., Allender, J., Snider, S., Stern, L., Sandyk, R., Kennedy, K., & Schram, K. (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, *40*(3), 701–708.
- Cooper, Z. D., Comer, S. D., & Haney, M. (2013). Comparison of the analgesic effects of dronabinol and smoked marijuana in daily marijuana smokers. *Neuropsychopharmacology*, *38*(10), 1984–1992.
- Corey-Bloom, J., Wolfson, T., Gamst, A., Jin, S., Marcotte, T. D., Bentley, H., & Bouaux, B. (2012). Smoked cannabis for spasticity in multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled trial. *CMAJ*, *184*(10), 1143–1150.
- Costa, B. (2007). On the pharmacological properties of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC). *Chemistry and Biodiversity*, *4*(8), 1664–1677.
- Covey, D., Mateo, Y., Sulzer, D., Cheer, J. F., & Lovinger, D. M. (2017). Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission. *Neuropharmacology*, *124*, 52–61.
- Cox, E. J., Maharao, N., Patilea-Vrana, G., Unadkat, J. D., Rettie, A. E., McCune, J. S., & Paine, M. F. (2019). A marijuana-drug interaction primer: Precipitants, pharmacology, and pharmacokinetics. *Pharmacology and Therapeutics*, *201*, 25–38.

- Crane, N. A., Schuster, R. M., & Gonzalez, R. (2013). Preliminary Evidence for a Sex-Specific Relationship between Amount of Cannabis Use and Neurocognitive Performance in Young Adult Cannabis Users. *J Int Neuropsychol Soc*, *19*(9), 1009–1015.
- Crawford, S. M., & Buckman, R. (1986). Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Med Oncol Tumor Pharmacother*, *3*(1), 39–42.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Garrido, G. E., Wichert-Ana, L., Guarnieri, R., Ferrari, L., Azevedo-Marques, P. M., Hallak, J. E. C., McGuire, P. K., & Busatto, G. F. (2004). Effects of Cannabidiol (CBD) on Regional Cerebral Blood Flow. *Neuropsychopharmacology*, *29*(2), 417–426.
- Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martín-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P., & Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*, *24*(7), 515–523.
- Cristino, L., & Di Marzo, V. (2014). Established and emerging concepts of cannabinoid action on food intake and their potential application to the treatment of anorexia and cachexia. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 455–472). Oxford University Press.
- Cunha, J. M., Carlini, E. A., Pereira, A. E., Ramos, O. L., Pimentel, C., Gagliardi, R., Sanvito, W. L., Lander, N., & Mechoulam, R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology*, *21*(3), 175–185.

- Cunningham, D., Bradley, C. J., Forrest, G. J., Hutcheon, A. W., Adams, L., Sneddon, M., Harding, M., Kerr, D. J., Soukop, M., & Kaye, S. B. (1988). A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *Eur J Cancer Clin Oncol*, *24*(4), 685–689.
- Curran, H. V., Brignell, C., Fletcher, S., Middleton, P., & Henry, J. (2002). Cognitive and subjective dose-response effects of acute oral D 9 -tetrahydrocannabinol ( THC ) in infrequent cannabis users. *Psychopharmacology (Berl)*, *164*(1), 61–70.
- Cuttler, C., LaFrance, E. M., & Stueber, A. (2021). Acute effects of high-potency cannabis flower and cannabis concentrates on everyday life memory and decision making. *Sci Rep*, *11*, 13784.
- Cuttler, C., McLaughlin, R. J., & Graf, P. (2012). Mechanisms underlying the link between cannabis use and prospective memory. *PLoS One*, *7*(5), e36820.
- D'Souza, D. C., Abi-Saab, W. M., Madonick, S., Forselius-Bielen, K., Doersch, A., Braley, G., Gueorguieva, R., Cooper, T. B., & Krystal, J. H. (2005). Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*, *57*(6), 594–608.
- D'Souza, D. C., Perry, E., MacDougall, L., Ammerman, Y., Cooper, T., Wu, Y. T., Braley, G., Gueorguieva, R., & Krystal, J. H. (2004). The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: Implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, *29*(8), 1558–1572.
- D'Souza, D. C., Ranganathan, M., Braley, G., Gueorguieva, R., Zimbardo, Z., Cooper, T., Perry, E., & Krystal, J. (2008). Blunted psychotomimetic and amnesic effects of delta-9-tetrahydrocannabinol in frequent users of cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *33*(10), 2.

- Dalton, V. S., Long, L. E., Weickert, C. S., & Zavitsanou, K. (2011). Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, *36*(8), 1620–1630.
- Dalton, W. S., Martz, R., Lemberger, L., Rodda, B. E., & Forney, R. B. (1976). Influence of cannabidiol on delta-9-tetrahydrocannabinol effects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *19*(3), 300–309.
- Darmani, N. A. (2010). Mechanisms of Broad-Spectrum Antiemetic Efficacy of Cannabinoids against Chemotherapy-Induced Acute and Delayed Vomiting. *Pharmaceuticals (Basel)*, *3*(9), 2930–2955.
- Darmani, N. A., & Johnson, J. C. (2004). Central and peripheral mechanisms contribute to the antiemetic actions of delta-9-tetrahydrocannabinol against 5-hydroxytryptophan-induced emesis. *Eur J Pharmacol*, *488*(1–3), 201–212.
- Dean, B., Sundram, S., Bradbury, R., Scarr, E., & Copolov, D. (2001). Studies on [<sup>3</sup>H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use. *Neuroscience*, *103*(1), 9–15.
- Desrosiers, N. A., Ramaekers, J. G., Chauchard, E., Gorelick, D. A., & Huestis, M. A. (2015). Smoked Cannabis' Psychomotor and Neurocognitive Effects in Occasional and Frequent Smokers. *J Anal Toxicol*, *39*(4), 251–261.
- Devane, W. A., Hanus, K., Breuer, A., Pertwee, R. G., Stevenson, L. A., Griffin, G., Gibson, D., Mandelbaum, A., Etinger, A., & Mechoulam, R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*, *258*(5090), 1946–1949.

- Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Di Marzo, V., Jutras-Asward, D., Notcutt, W. G., Martinez-Orgado, J., Robson, P. J., Rohrback, B. G., Thiele, E., Whalley, B., & Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, *55*(6), 791–802.
- Devinsky, O., Cross, J. H., & Wright, S. (2017). Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, *377*(7), 699–700.
- Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, J., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., ... Cilio, M. R. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, *15*(3), 270–278.
- Devinsky, O., Patel, A. D., Cross, J. H., Villanueva, V., Wirrell, E. C., Privitera, M., Greenwood, S. M., Roberts, C., Checketts, D., VanLandingham, K. E., & Zuberi, S. M. (2018). Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *N Engl J Med*, *378*(20), 1888–1897.
- Di Forti, M., Quattrone, D., Freeman, T. P., Tripoli, G., Gayer-Anderson, C., Quigley, H., Rodriguez, V., Jongsma, H. E., Ferraro, L., La Cascia, C., La Barbera, D., Tarricone, I., Berardi, D., Szöke, A., Arango, C., Tortelli, A., Volthorst, E., Bernardo, M., Del-Ben, C. M., ... Murray, R. M. (2019). The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry*, *6*(5), 427–436.
- Di Marzo, V., Fontana, A., Cadas, H., Schinelli, S., Cimino, G., & Schwuarts, J. C. (1994). Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*, *372*, 686–691.
- Dioscorides, P., & Beck, L. Y. (2011). Roots. Plant extracts. Herbs. Seeds. In *De materia medica* (pp. 175–251). Olms-Weidmann.

- Doss, M. K., Weafer, J., Gallo, D. A., & de Wit, H. (2018).  $\Delta$  9-Tetrahydrocannabinol at Retrieval Drives False Recollection of Neutral and Emotional Memories. *Biol Psychiatry*, *84*(10), 743–750.
- Ellis, R. J., Toperoff, W., Vaida, F., van den Brande, G., Gonzales, J., Gouaux, B., Bentley, H., & Atkinson, J. H. (2009). Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*, *34*(3), 672–680.
- Elmes, M. W., Kaczocha, M., Berger, W. T., Leung, K. N., Ralph, B. P., Wang, L., Sweeney, J. M., Miyauchi, J. T., Tsirka, S. E., Ojima, I., & Deutsch, D. G. (2015). Fatty acid-binding proteins (FABPs) are intracellular carriers for  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *J Biol Chem*, *290*(14), 8711–8721.
- Elms, L., Shannon, S., Hughes, S., & Lewis, N. (2019). Cannabidiol in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder: A Case Series. *J Altern Complement Med*, *25*(4), 392–397.
- ElSohly, M., & Gul, W. (2014). Constituents of Cannabis sativa. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (1st ed., pp. 3–22). Oxford University Press.
- Englund, A., Morrison, P. D., Nottage, J., Hague, D., Kane, F., Bonaccorso, S., Stone, J. M., Reichenberg, A., Brenneisen, R., Holt, D., Feilding, A., Walker, L., Murray, R. M., & Kapur, S. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *Journal of Psychopharmacology*, *27*(1), 19–27.
- European Monitoring Centre for Drugs and Addiction. (2018). *Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking*.
- Fabre, L. F., & McLendon, D. (1981). The efficacy and safety of nabilone (a synthetic cannabinoid) in the treatment of anxiety. *J Clin Pharmacol*, *21*(S1), 377S-382S.
- Farnsworth, N. R. (1969). Pharmacognosy and chemistry of “cannabis sativa”. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, *9*(8), 410-414,440.

- Fernandes, Schabarek, A., Coper, H., & Hill, R. (1974). Modification of delta9-THC-actions by cannabiniol and cannabidiol in the rat. *Psychopharmacologia*, *38*(4), 329–338.
- Fernandez-Solari, J., Prestifilippo, J. P., Vissio, P., Ehrhart-Bornstein, M., Bornstein, S. R., Rettori, V., & Elverdin, J. C. (2009). Anandamide injected into the lateral ventricle of the brain inhibits submandibular salivary secretion by attenuating parasympathetic neurotransmission. *Braz J Med Biol Res*, *42*(6), 537–544.
- Fraguas-Sánchez, A. I., & Torres-Suárez, A. I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, *78*(16), 1665–1703.
- Frankhauser, M. (2008). Cannabis as medicine in europe in the 19th century. In S. R. Sznitman, B. Olsson, & R. Room (Eds.), *A cannabis reader: Global issues and local experiences: Perspectives on cannabis controversies, treatment and regulation in Europe* (pp. 5–14). European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.
- Freeman, A. M., Petrilli, K., Lees, R., Hindocha, C., Mokrysz, C., Curran, H. V., Saunders, R., & Freeman, T. P. (2019). How does cannabidiol (CBD) influence the acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) in humans? A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *107*, 696–712.
- Freeman, D., Dunn, G., Murray, R. M., Evans, N., Lister, R., Antley, A., & Morrison, P. D. (2015). How cannabis causes paranoia: using intravenous administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) to identify key cognitive mechanisms leading to paranoia. *Schizophr. Bull*, *41*(2), 391–399.
- Frytak, S., Moertel, C. G., O'Fallon, J. R., Rubin, J., Creagan, E. T., O'Connell, M. J., Schutt, A. J., & Schwartz, N. W. (1979). Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Ann Intern Med*, *91*(6), 825–830.

- Fuentemilla, L., Càmarà, E., Münte, T. F., Krämer, U. M., Cunillera, T., Marco-Pallarés, J., Tempelmann, C., & Rodríguez-Fornells, A. (2009). Individual differences in true and false memory retrieval are related to white matter brain microstructure. *Journal of Neuroscience*, *29*(27), 8698–8703.
- Fusar-Poli, P., Crippa, J., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Allen, P., Martin-Santos, R., Seal, M., Surguladze, S. A., O'Carroll, C., Atakan, Z., Zuardi, A. W., & McGuire, P. K. (2009). Distinct effects of  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing. *Archives of General Psychiatry*, *66*(1), 95–105.
- Gabrielsson, J., & Weiner, D. (2000). *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis: Concepts and Applications* (3rd ed.). Apotekarsocieteten.
- Gallo, D. A. (2006). *Associative illusions of memory: False memory research in DRM and related tasks*. Psychology Press.
- Gallo, D. A. (2010). False memories and fantastic beliefs: 15 years of the DRM illusion. *Mem Cognit*, *38*(7), 833–848.
- Gallo, D. A., & Roediger, H. L. (2002). Variability among word lists in eliciting memory illusions: Evidence for associative activation and monitoring. *J Mem Lang*, *47*(3), 469–497.
- Gaoni, Y., & Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc*, *86*(8), 1646–1647.
- Gardiner, J. M., & Java, R. I. (1990). Recollective experience in word and nonword recognition. *Mem Cognit*, *18*(1), 23–30.
- Gardiner, J. M., & Richardson-Klavehn, A. (2000). Remembering and knowing. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 229–244). Oxford University Press.
- Garrett, E. R., & Hunt, C. A. (1974). Physicochemical properties, solubility, and protein binding of  $\Delta^9$  - tetrahydrocannabinol. *J Pharm Sci*, *63*(7), 1056–1064.



- Gazzerro, P., Caruso, M. G., Notarnicola, M., Misciagna, G., Guerra, V., Laezza, C., & Bifulco, M. (2007). Association between cannabinoid type-1 receptor polymorphism and body mass index in a southern Italian population. *Int J Obes (Lond)*, *31*(6), 908–912.
- Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Bruno, P. L., & Thiele, E. A. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia*, *56*(8), 1246–1251.
- Gessa, G. L., Casu, M. A., Carta, G., & Mascia, M. S. (1998). Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus. *Eur J Pharmacol*, *355*, 119–124.
- Gill, E. W., & Jones, G. (1972). Brain levels of  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice: correlation with behaviour, and the effect of the metabolic inhibitors. *Biochem Pharmacol*, *21*(16), 2237–2248.
- Giuffrida, A., Leweke, F. M., Gerth, C. W., Schreiber, D., Koethe, D., Faulhaber, J., & Piomelli, D. (2004). Cerebrospinal anandamide levels are elevated in acute schizophrenia and are inversely correlated with psychotic symptoms. *Neuropsychopharmacology*, *29*(11), 2108–2114.
- Gonsiorek, W., Lunn, C., Fan, X., Narula, S., Lundell, D., & Hipkin, R. W. (2000). Endocannabinoid 2-arachidonylglycerol is a full agonist through human type 2 cannabinoid receptor: antagonism by anandamide. *Mol Pharmacol*, *57*(5), 1045–1050.
- Govaerts, S. J., Hermans, E., & Lambert, D. M. (2004). Comparison of cannabinoid ligands affinities and efficacies in murine tissues and in transfected cells expressing human recombinant cannabinoid receptors. *Eur J Pharm Sci*, *23*(3), 233–243.
- Greenblatt, D. J., Divoll, M., Harmatz, J. S., & Shader, R. I. (1982). Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci*, *71*(2), 248–252.

- Grotenhermen, F., Russo, E., & Zuardi, A. W. (2017). Even High Doses of Oral Cannabidiol Do Not Cause THC-Like Effects in Humans: Comment on Merrick et al. *Cannabis and Cannabinoid Research* 2016;1(1):102-112; DOI: 10.1089/can.2015.0004. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 1–4.
- Guarnieri, R. V, Buratto, L. G., Gomes, C. F. A., Ribeiro, R. L., Lino de Souza, A. A., Stein, L. M., Galduróz, J. C., & Bueno, O. F. A. (2017). Haloperidol increases false recognition memory of thematically related pictures in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 32(1).
- Guarnieri, R. V, Ribeiro, R. L., Lino de Souza, A. A., Galduróz, J. C., Covolan, L., & Bueno, O. F. A. (2016). Effects of Sulpiride on True and False Memories of Thematically Related Pictures and Associated Words in Healthy Volunteers. *Front Psychiatry*, 7(28).
- Guy, G. W., & Flint, M. E. (2003). A single centre, placebo-controlled, four period, crossover, tolerability study assessing, pharmacodynamic effects, pharmacokinetic characteristics and cognitive profiles of a single dose of three formulations of cannabis based medicine extracts (CBMEs) (. *Cannabis: From Pariah to Prescription*, 35–78.
- Guy, G. W., & Robson, P. J. (2003a). A phase I, double blind, three-way crossover study to assess the pharmacokinetic profile of Cannabis Based Medicine Extract (CBME) administered sublingually in variant cannabinoid ratios in normal healthy male volunteers (GWPK0215). *Journal of Cannabis Therapeutics*, 3(4), 121–152.
- Guy, G. W., & Robson, P. J. (2003b). A Phase I, open label, four-way crossover study to compare the pharmacokinetic profiles of a single dose of 20 mg of a cannabis based medicine extract (CBME) administered on 3 different areas of the Buccal Mucosa and to investigate the pharmacokinetics of. *Cannabis: From Pariah to Prescription*, 79–120.
- Haertzen, C. A., Hill, H. E., & Belleville, R. E. (1963). Development of the Addiction Research Center Inventory (ARCI): selection of items that are sensitive to the effects of various drugs. *Psychopharmacologia*, 4, 155–166.

- Haj-Dahmane, S., & Shen, R. Y. (2011). Modulation of the Serotonin System by Endocannabinoid Signaling. *Neuropharmacology*, *61*(3), 414–420.
- Hallak, J. E., Machado-De-Sousa, J. P., Crippa, J. A., Sanches, R. F., Trzesniak, C., Chaves, C., Bernardo, S. A., Regalo, S. C., & Zuardi, A. W. (2010). Performance of schizophrenic patients in the Stroop Color Word Test and electrodermal responsiveness after acute administration of cannabidiol (CBD). *Braz J Psychiatry*, *32*(1), 56–61.
- Han, J., Kesner, P., Metna-Laurent, M., Duan, T., Xu, L., Georges, F., Koehl, M., Abrous, D. N., Mendizabal-Zubiaga, J., Grandes, P., Liu, Q., Bai, G., Wang, W., Xiong, L., Ren, W., Marsicano, G., & Zhang, X. (2012). Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD. *Cell*, *148*(5), 1039–1050.
- Haney, M., Malcolm, R. J., Babalonis, S., Nuzzo, P. A., Cooper, Z. D., Bedi, G., Gray, K. M., McRae-Clark, A., Lofwall, M. R., Sparenborg, S., & Walsh, S. L. (2016). Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis. *Neuropsychopharmacology*, *41*(8), 1974–1982.
- Hanson, K. L., Winward, J. L., Schweinsburg, A. D., Medina, K. L., Brown, S. A., & Tapert, S. F. (2010). Longitudinal study of cognition among adolescent marijuana users over three weeks of abstinence. *Addict Behav*, *35*(11), 970–976.
- Hart, C. L., Ilan, A. B., Gevins, A., Gunderson, E. W., Role, K., Colley, J., & Foltin, R. W. (2010). Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. *Pharmacol Biochem Behav*, *96*(3), 333–341.
- Hart, C. L., van Gorp, W., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2001). Effects of acute smoked marijuana on complex cognitive performance. *Neuropsychopharmacology*, *25*(5), 757–765.
- Harvey, D. J., Leuschner, J. T., & Paton, W. D. (1982). Gas chromatographic and mass spectrometric studies on the metabolism and pharmacokinetics of delta 1-tetrahydrocannabinol in the rabbit. *J Chromatogr*, *239*, 243–250.

- Heishman, S. J., Arasteh, K., & Stitzer, M. L. (1997). Comparative effects of alcohol and marijuana on mood, memory, and performance. *Pharmacol Biochem Behav*, *58*(1), 93–101.
- Heishman, S. J., Stitzer, M. L., & Yingling, J. E. (1989). Effects of tetrahydrocannabinol content on marijuana smoking behavior, subjective reports, and performance. *Pharmacol Biochem Behav*, *34*(1), 173–179.
- Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananás, L., Drukker, M., Ramaekers, J. G., & van Os, J. (2006). An experimental study of catechol-O-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology*, *31*(12), 2748–2757.
- Hentges, S. T., Low, M. J., & Williams, J. T. (2005). Differential regulation of synaptic inputs by constitutively released endocannabinoids and exogenous cannabinoids. *J Neurosci*, *25*, 9746–9751.
- Hermann, D., Sartorius, A., Welzel, H., Walter, S., Skipp, G., Ende, G., & Mann, K. (2007). Dorsolateral prefrontal cortex N-acetylaspartate/total creatine (NAA/tCr) loss in male recreational cannabis users. *Biol Psychiatry*, *61*(11), 1281–1289.
- Hess, E. J., Moody, K. A., Geffrey, A. L., Pollack, S. F., Skirvin, L. A., Bruno, P. L., Paolini, J. L., & Thiele, E. A. (2016). Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex. *Epilepsia*, *57*(10), 1617–1624.
- Heuberger, J. A. A. C., Guan, Z., Oyetayo, O. O., Klumpers, L., Morrison, P. D., Beumer, T. L., van Gerven, J. M. A., Cohen, A. F., & Freijer, J. (2015). Population Pharmacokinetic Model of THC Integrates Oral, Intravenous, and Pulmonary Dosing and Characterizes Short- and Long-term Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*, *54*(2), 209–219.
- Hillard, C. J. (2015). The Endocannabinoid Signaling System in the CNS: A Primer. In *International Review of Neurobiology* (1st ed., Vol. 125). Elsevier Inc.

- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardener, C., Das, R. K., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2015). Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: A randomised, in cannabis users. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(3), 325–334.
- Hindocha, C., Freeman, T. P., Schafer, G., Gardner, C., Bloomfield, M. A. P., Bramon, E., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2020). Acute effects of cannabinoids on addiction endophenotypes are moderated by genes encoding the CB1 receptor and FAAH enzyme. *Addict Biol*, *25*(3), e12762.
- Hirvonen, J., Goodwin, R. S., Li, C. T., Zoghbi, S. S., Morse, C., Pike, V. W., Volkow, N. D., Huestis, M. A., & Innis, R. B. (2012). Reversible and regionally selective downregulation of brain cannabinoid CB1 receptors in chronic daily cannabis smokers. *Mol Psychiatry*, *17*(6), 642–649.
- Hlozek, T., Uttl, L., Kaderábek, L., Balíková, M., Lhotková, E., Horsley, R. R., Nováková, P., Síchová, K., Stefková, K., Tyls, F., Kuchar, M., & Páleníček, T. (2017). Pharmacokinetic and behavioural profile of THC, CBD, and THC+CBD combination after pulmonary, oral, and subcutaneous administration in rats and confirmation of conversion in vivo of CBD to THC. *Eur Neuropsychopharmacol*, *27*(12), 1223–1237.
- Hollister, L. E., & Gillespie, H. K. (1975). Interactions in man of delta-9-tetrahydrocannabinol. II. Cannabinol and cannabidiol. *Clin Pharmacol Ther*, *18*(1), 80–83.
- Hollister, L. E., Gillespie, H., Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Wahlen, A., & Agurell, S. (1981). Do plasma concentrations of delta 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol*, *21*(S1), 171S-177S.
- Howes, O. D., Kambaitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., & Kapur, S. (2012). The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(8), 776–786.

- Howlett, A. C., & Abood, M. E. (2017). CB1 and CB2 Receptor Pharmacology. In *Advances in Pharmacology* (1st ed., Vol. 80). Elsevier Inc.
- Howlett, A. C., Barth, F., Bonner, T. I., Cabral, G., Casellas, P., Devane, W. A., Felder, C. C., Herkenham, M., Mackie, K., Martin, B. R., Mechoulam, R., & Pertwee, R. G. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews*, *54*(2), 161–202.
- Howlett, A. C., Breivogel, C. S., Childers, S. R., Deadwyler, S. A., Hampson, R. E., & Porrino, L. J. (2004). Cannabinoid physiology and pharmacology: 30 years of progress. *Neuropharmacology*, *47*(1), 345–358.
- Hser, Y. I., Mooney, L. J., Huang, D., Zhu, Y., Tomko, R. L., McClure, E., Chou, C. P., & Gray, K. M. (2017). Reductions in cannabis use are associated with improvements in anxiety, depression, and sleep quality, but not quality of life. *J Subst Abuse Treat*, *81*, 53–58.
- Huestis, M. A. (2007). Human Cannabinoid Pharmacokinetics. *Chem Biodivers*, *4*(8), 1770–1804.
- Huestis, M. A., & Smith, M. L. (2014). Cannabinoid pharmacokinetics and disposition in alternative matrices. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 296–316). Oxford University Press.
- Hunault, C. C., Mensinga, T. T., Böcker, K. B. E., Schipper, C. M. A., Kruidenier, M., Leenders, M. E. C., de Vries, I., & Meulenbelt, J. (2009). Cognitive and psychomotor effects in males after smoking a combination of tobacco and cannabis containing up to 69 mg delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). *Psychopharmacology (Berl)*, *204*(1), 85–94.
- Hunt, C. A., & Jones, R. T. (1980). Tolerance and disposition of of tetrahydrocannabinol in man. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *215*(1), 35–44.
- Hunt, C. A., Jones, R. T., Hering, R. I., & Bachman, J. (1981). Evidence that Cannabidiol Does Not Significantly Alter the Pharmacokinetics of Tetrahydrocannabinol in Man. *J Pharmacokinet Biopharm*, *9*(3), 245–260.

- Hunter, M. R., Finlay, D. B., & Glass, M. (2017). Signaling and regulation of the cannabinoid CB1 receptor. In V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (pp. 564–572). Academic Press, Elsevier.
- Huron, C., Servais, C., & Danion, J. M. (2001). Lorazepam and diazepam impair true, but not false, recognition in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, *155*(2), 204–209.
- Ilan, A. B., Gevins, A., Coleman, M., ElSohly, M. A., & de Wit, H. (2005). Neurophysiological and subjective profile of marijuana with varying concentrations of cannabinoids. *Behav Pharmacol*, *16*(5–6), 487–496.
- Ilan, A. B., Smith, M. E., & Gevins, A. (2004). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology (Berl)*, *176*, 214–222.
- Iremonger, K. J., Wamsteeker Cusulin, J. I., & Bains, J. S. (2013). Changing the tune: plasticity and adaptation of retrograde signals. *Trends Neurosci*, *36*(8), 471–479.
- Izzo, A. A., Fezza, F., Capasso, R., Bisogno, T., Pinto, L., Iuvone, T., Esposito, G., Mascolo, N., Di Marzo, V., & Capasso, F. (2001). Cannabinoid CB1-receptor mediated regulation of gastrointestinal motility in mice in a model of intestinal inflammation. *Br J Pharmacol*, *134*(3), 563–570.
- Izzo, A. A., Pinto, L., Borrelli, F., Capasso, R., Mascolo, N., & Capasso, F. (2000). Central and peripheral cannabinoid modulation of gastrointestinal transit in physiological states or during the diarrhoea induced by croton oil. *Br J Pharmacol*, *129*(8), 1627–1632.
- Jacobs, D. S., Kohut, S. J., Jiang, S., Nikas, S. P., Makriyannis, A., & Bergman, J. (2016). Acute and chronic effects of cannabidiol on Delta(9)-tetrahydrocannabinol (Delta(9)-THC)-induced disruption in stop signal task performance. *Exp Clin Psychopharmacol*, *24*(5), 320–330.
- Jacobsen, L. K., Mencl, W. E., Westerveld, M., & Pugh, K. R. (2004). Impact of cannabis use on brain function in adolescents. *Ann N Y Acad Sci*, *1021*, 384–390.

- Jager, G., Kahn, R. S., Van den Brink, W., Van Ree, J. M., & Ramsey, N. F. (2006). Long-term effects of frequent cannabis use on working memory and attention: an fMRI study. *Psychopharmacology (Berl)*, *185*, 358–368.
- Jean-Gilles, L., Feng, S., Tench, C. R., Chapman, V., Kendall, D. A., Barrett, D. A., & Constantinescu, C. S. (2009). Plasma endocannabinoid levels in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, *287*(1–2), 212–215.
- Jenko, K. J., Hirvonen, J., Henter, I. D., Anderson, K. B., Zoghbi, S. S., Hyde, T. M., & Kleinman, J. E. (2012). Binding of a tritiated inverse agonist to cannabinoid CB1 receptors is increased in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, *141*(2–3), 185–188.
- Jiang, B., Huang, S., de Pasquale, R., Millman, D., Song, L., Lee, H. K., Tsumoto, T., & Kirkwood, A. (2010). The maturation of GABAergic transmission in visual cortex requires endocannabinoid-mediated LTD of inhibitory inputs during a critical period. *Neuron*, *66*(2), 248–259.
- Jiang, R., Yamaori, S., S, T., Yamamoto, I., & Watanabe, K. (2011). Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*, *89*(5–6), 165–170.
- Jones, R. T. (2002). Cardiovascular System Effects of Marijuana. *Journal of Clinical Pharmacology*, *42*, 58S-63S.
- Joshi, N., & Onaivi, E. S. (2019). Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. In A. N. Bukiya (Ed.), *Recent Advances in Cannabinoid Physiology and Pathology* (pp. 1–12). Springer Nature Switzerland.
- Kano, M. (2014). Control of synaptic function by endocannabinoid-mediated retrograde signaling. *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences*, *90*(7), 235–250.
- Kano, M., Ohno-Shosaku, T., Hashimoto-dani, Y., Uchigashima, M., & Watanabe, M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiological Reviews*, *89*(1), 309–380.



- Karch, F. E., & Lassagna, M. D. (1977). Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*, 21, 247–254.
- Karniol, I. G., & Carlini, E. A. (1972). The content of (-) 9 -trans-tetrahydrocannabinol (9-thc) does not explain all biological activity of some Brazilian marihuana samples. *J Pharm Pharmacol*, 24(10), 833–834.
- Karniol, I. G., & Carlini, E. A. (1973). Pharmacological interaction between cannabidiol and  $\delta$ 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacologia*, 33(1), 53–70.
- Karniol, I. G., Shirakawa, I., Kasinski, N., Pfeferman, A., & Carlini, E. A. (1974). Cannabidiol interferes with the effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in man. *Eur J Pharmacol*, 28(1), 172–177.
- Karschner, E. L., Darwin, W. D., Goodwin, R. S., Wright, S., & Huestis, M. A. (2011). Plasma Cannabinoid Pharmacokinetics following Controlled Oral  $\Delta$ 9-Tetrahydrocannabinol and Oromucosal Cannabis Extract Administration. *Clin Chem*, 57(1), 66–75.
- Karschner, E. L., Darwin, W. D., McMahon, R. P., Liu, F., Wright, S., Goodwin, R. S., & Huestis, M. A. (2011). Subjective and Physiological Effects After Controlled Sativex and Oral THC Administration. *Clin Pharmacol Ther*, 89(3), 400–407.
- Kawamura, Y., Fukaya, M., Maejima, T., Yoshida, T., Miura, E., Watanabe, M., Ohno-Shosaku, T., & Kano, M. (2006). The CB1 cannabinoid receptor is the major cannabinoid receptor at excitatory presynaptic sites in the hippocampus and cerebellum. *J Neurosci*, 26(11), 2991–3001.
- 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. *Depress Anxiety*, 37(8), 801–811.
- Kelly, P., & Jones, R. T. (1992). Metabolism of tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *Journal of Analytical Toxicology*, 16(4), 228–235.

- Killestein, J., Hoogervorst, E. L. J., Reif, M., Kalkers, N. F., Van Loenen, A. C., Staats, P. G. M., Gorter, R. W., Uitdehaag, B. M. J., & Polman, C. H. (2002). Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*, *58*(9), 1404–1407.
- Kim, H., & Cabeza, R. (2007). Trusting Our Memories: Dissociating the Neural Correlates of Confidence in Veridical versus Illusory Memories. *J Neurosci*, *27*(45), 12190–12197.
- Kirk, J. M., & de Wit, H. (1999). Responses to oral delta9-tetrahydrocannabinol in frequent and infrequent marijuana users. *Pharmacol Biochem Behav*, *63*(1), 137–142.
- Kirk, J. M., Doty, P., & De Wit, H. (1998). Effects of expectancies on subjective responses to oral delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav*, *59*(2), 287–293.
- Klein, C., Karanges, E., Spiro, A., Wong, A., Spencer, J., Huynh, T., Gunasekaran, N., Karl, T., Long, L. E., Huang, X. F., Liu, K., Arnold, J. C., & McGregor, I. S. (2011). Cannabidiol potentiates  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. *Psychopharmacology*, *218*(2), 443–457.
- Kloft, L., Otgaar, H., Blokland, A., Garbaciak, A., Monds, L. A., & Ramaekers, J. G. (2019). False memory formation in cannabis users: a field study. *Psychopharmacology (Berl)*, *236*(12), 3439–3450.
- Kloft, L., Otgaar, H., Blokland, A., Monds, L. A., Toennes, S. W., Loftus, E. F., & Ramaekers, J. G. (2020). Cannabis increases susceptibility to false memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, *117*(9), 4585–4589.
- Klumpers, L. E., Beumer, T. L., van Hasselt, J. G. C., Liplaa, A., Karger, L. B., Kleinloog, H. D., Freijer, J. I., de Kam, M. L., & van Gerven, J. M. A. (2012). Novel  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol formulation Namisol® has beneficial pharmacokinetics and promising pharmacodynamic effects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *74*(1), 42–53.
- Krishna, D. R., & Klotz, U. (1994). Extrahepatic metabolism of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet*, *26*(2), 144–160.

- Kroon, E., Kuhns, L., & Cousijn, J. (2021). The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Curr Opin Psychol*, 38, 49–55.
- Kumar, S., Soren, S., & Chaudhury, S. (2009). Hallucinations: Etiology and clinical implications. *Ind Psychiatry J*, 18(2), 119–126.
- Landmark, C. J., & Brandl, U. (2020). Pharmacology and drug interactions of cannabinoids. *Epileptic Disord*, 22(S1), 16–22.
- Lane, M., Vogel, C. L., Ferguson, J., Krasnow, S., Saiers, J. L., Hamm, J., Salva, K., Wiernik, P. H., Holroyde, C. P., & Hammill, S. (1991). Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Pain Symptom Manage*, 6(6), 352–359.
- Laprairie, R. B., Bagher, A. M., Kelly, M. E. M., & Denovan-Wright, E. M. (2015). Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br J Pharmacol*, 172(20), 4790–4805.
- Lazarini-Lopes, W., Val-da Silva, R., da Silva-Júnior, R., Leite, J. P., & Garcia-Cairasco, N. (2020). The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. *Neurosci Biobehav Rev*, 111, 166–182.
- Lee, D., Karschner, E. L., Milman, G., Barnes, A. J., Goodwin, R. S., & Huestis, M. A. (2013). Can oral fluid cannabinoid testing monitor medication compliance and/or cannabis smoking during oral THC and oromucosal Sativex administration? *Drug Alcohol Depend*, 130(1–3), 68–76.
- Lemberger, L., Tamarkin, N. R., Axelrod, J., & Kopin, I. J. (1971). Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Metabolism and Disposition. *Science*, 173(3991), 72–74.
- Lemberger, L., Weiss, J. L., Watanabe, A. M., Galanter, I. M., Wyatt, R. J., & Cardon, P. V. (1972). Delta-9-tetrahydrocannabinol. Temporal correlation of the psychologic effects and blood levels after various routes of administration. *N Engl J Med*, 286(13), 685–688.

- Leweke, F. M., Piomelli, D., Pahlisch, F., Muhl, D., Gerth, C. W., Hoyer, C., Klosterkötter, J., Hellmich, M., & Koethe, D. (2012). Cannabidiol enhances anandamide signaling and alleviates psychotic symptoms of schizophrenia. *Transl Psychiatry*, *2*(e94), 1–7.
- Leweke, F. M., Schneider, U., Radwan, M., Schmidt, E., & Emrich, H. M. (2000). Different effects of nabilone and cannabidiol on binocular depth inversion in man. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *66*(1), 175–181.
- Li, H. L. (1974). *An Archaeological and Historical Account of Cannabis in China* Author (s): Hui-Lin Li Published by : Springer on behalf of New York Botanical Garden Press Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/4253540> Accessed : 15-07-2016 23 : 13 UTC *Archaeologica*. *28*(4), 437–448.
- Lim, S. Y., Sharan, S., & Woo, S. (2020). Model-Based Analysis of Cannabidiol Dose-Exposure Relationship and Bioavailability. *Pharmacotherapy*, *40*(4), 291–300.
- 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. *Braz J Psychiatry*, *41*(1), 9–14.
- Lindgren, J. E., Ohlsson, A., Agurell, S., Hollister, L., & Gillespie, H. (1981). Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and light users of cannabis. *Psychopharmacology*, *74*(3), 208–212.
- Lisboa, S. F., Gomes, F. V., Terzian, A. L. B., Aguiar, D. C., Moreira, F. A., Resstel, L. B. M., & Guimarães, F. S. (2017). The Endocannabinoid System and Anxiety. *Vitam Horm*, *103*, 193–279.
- Lisboa, S. F., & Guimarães, F. S. (2012). Differential role of CB1 and TRPV1 receptors on anandamide modulation of defensive responses induced by nitric oxide in the dorsolateral periaqueductal gray. *Neuropharmacology*, *62*(8), 2455–2462.

- Liu, Z., Galettis, P., Broyd, S. J., Van Hell, H. H., Greenwood, L. M., de Krey, P., Steigler, A., Zhu, Z., Schneider, J., Solowij, N., & Martin, J. H. (2020). Model-based analysis on systemic availability of coadministered cannabinoids after controlled vaporised administration. *Intern Med J*, 50(7), 846–853.
- Lu, D., & Potter, D. E. (2017). Cannabinoids and the Cannabinoid Receptors: An overview. In V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (pp. 553–563). Academic Press, Elsevier.
- Mackie, K. (2005a). Cannabinoid receptor homo- and heterodimerization. *Life Sci*, 77(14), 1667–1673.
- Mackie, K. (2005b). Distribution of cannabinoid receptors in the central and peripheral nervous system. *Handb Exp Pharmacol*, 168, 299–325.
- Mackie, K. (2006). Mechanisms of CB1 receptor signaling: Endocannabinoid modulation of synaptic strength. *International Journal of Obesity*, 30, S19–S23.
- Mackie, K., Devane, W. A., & Hille, B. (1993). Anandamide, an endogenous cannabinoid, inhibits calcium currents as a partial agonist in N18 neuroblastoma cells. *Mol Pharmacol*, 44(3), 498–503.
- Makela, P., Wakeley, J., Gijsman, H., Robson, P. J., Bhagwagar, Z., & Rogers, R. D. (2006). Low Doses of D-9 Tetrahydrocannabinol (THC) Have Divergent Effects on Short-Term Spatial Memory in Young, Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*, 31(2), 462–470.
- Manini, A. F., Yiannoulos, G., Bergamaschi, M. M., Hernandez, S., Olmedo, R., Barnes, A. J., Winkel, G., Sinha, R., Jutras-Aswad, D., Huestis, M. A., & Hurd, Y. L. (2015). Safety and Pharmacokinetics of Oral Cannabidiol When Administered Concomitantly With Intravenous Fentanyl in Humans. *J Addict Med*, 9(3), 204–210.
- Manzanares, J., Julian, M. D., & Carrascosa, A. (2006). Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr Neuropharmacol*, 4(3), 239–257.

- Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis. *Schizophr Bull*, *42*(5), 1262–1269.
- Martin-Santos, R., A. Crippa, J., Batalla, A., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Borgwardt, S., Allen, P., Seal, M., Langohr, K., Farre, M., Zuardi, A., & K. McGuire, P. (2012). Acute Effects of a Single, Oral dose of d9-tetrahydrocannabinol (THC) and Cannabidiol (CBD) Administration in Healthy Volunteers. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(32), 4966–4979.
- Mason, O. J., Morgan, C. J. A., Dhiman, S. K., Patel, A., Parti, N., & Curran, H. V. (2009). Acute cannabis use causes increased psychotomimetic experiences in individuals prone to psychosis. *Psychol Med*, *39*(6), 951–956.
- Mason, O. J., Morgan, C. J. M., Stefanovic, A., & Curran, H. V. (2008). The Psychotomimetic States Inventory (PSI): Measuring psychotic-type experiences from ketamine and cannabis. *Schizophrenia Research*, *103*(1–3), 138–142.
- Massa, F., Marsicano, G., Hermann, H., Cannich, A., Monory, K., Cravatt, B. F., Ferri, G. L., Sibaev, A., Storr, M., & Lutz, B. (2004). The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J Clin Invest*, *113*(8), 1202–1209.
- Matochik, J. A., Eldreth, D. A., Cadet, J. L., & Bolla, K. I. (2005). Altered brain tissue composition in heavy marijuana users. *Drug Alcohol Depend*, *77*, 23–30.
- Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, *346*(6284), 561–564.
- McDonald, J., Schleifer, L., Richards, J. B., & De Wit, H. (2003). Effects of THC on behavioral measures of impulsivity in humans. *Neuropsychopharmacology*, *28*(7), 1356–1365.

- McIsaac, W., Fritchie, G. E., Idänpään-Heikkilä, J. E., Ho, B. T., & Englert, L. F. (1971). Distribution of marihuana in monkey brain and concomitant behavioural effects. *Nature*, *230*(5296), 593–594.
- Mead, A. P. (2014). International Control of Cannabis. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (1st ed., pp. 44–64). Oxford University Press.
- Mecha, M., Feliú, A., Iñigo, P. M., Mestre, L., Carrillo-Salinas, F. J., & Guaza, C. (2013). Cannabidiol provides long-lasting protection against the deleterious effects of inflammation in a viral model of multiple sclerosis: a role for A2A receptors. *Neurobiol Dis*, *59*, 141–150.
- Mechoulam, R., Ben-Shabat, S., Hanus, L., Ligumsky, M., Kaminsky, N. E., Schatz, A. R., Gopher, A., Almog, S., Martin, B. R., & Compton, D. R. (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol*, *50*(1), 83–90.
- Mechoulam, R., & Gaoni, Y. (1965). A total synthesis of DL-Delta-1-Tetrahydrocannabinol, the active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*, *87*, 3273–3275.
- Mechoulam, R., & Parker, L. A. (2013). The endocannabinoid system and the brain. *Annual Review of Psychology*, *64*, 21–47.
- Medina, K. L., Hanson, K. L., Schweinsburg, A. D., Cohen-Zion, M., Nagel, B. J., & Tapert, S. F. (2007). Neuropsychological functioning in adolescent marijuana users: Subtle deficits detectable after a month of abstinence. *J Int Neuropsychol Soc*, *13*(5), 807–820.
- Meinck, H. M., Schönle, P. W., & Conrad, B. (1989). Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *J Neurol*, *236*(2), 120–122.
- Meiri, E., Jhangiani, H., Vredenburgh, J. J., Barbato, L. M., Carter, F. J., Yang, H. M., & Baranowski, V. (2007). Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*, *23*(3), 533–543.

- Mikuriya T H. (1969). Marijuana in Medicine. *California Medicine, January*, 34–40.
- Millar, S. A., Maguire, R. F., Yates, A. S., & O’Sullivan, S. E. (2020). Towards Better Delivery of Cannabidiol (CBD). *Pharmaceuticals (Basel)*, 13(9), 219.
- Miller, L. K., & Devi, L. A. (2011). The highs and lows of cannabinoid receptor expression in disease: mechanisms and their therapeutic implications. *Pharmacol Rev*, 63(3), 461–470.
- Mintzer, M. Z., & Griffiths, R. R. (2001). Acute dose-effects of scopolamine on false recognition. *Psychopharmacology (Berl)*, 153(4), 425–433.
- Mlost, J., Wąsik, A., & Starowicz, K. (2019). Role of endocannabinoid system in dopamine signalling within the reward circuits affected by chronic pain. *Pharmacological Research*, 143, 40–47.
- Morales, P., Hurst, D. P., & Reggio, P. H. (2017). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. *Prog Chem Org Nat Prod*, 103, 103–131.
- Morales, P., & Reggio, P. H. (2017). An update on Non-CB1, Non-CB2 Cannabinoid Related G-Protein-Coupled Receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2(1), 265–273.
- Moreno, E., Chiarlone, A., Medrano, M., Puigdemívol, M., Bibic, L., Howell, L. A., Resel, E., Puente, N., Casarejos, M. J., Perucho, J., Botta, J., Suelves, N., Ciruela, F., Ginés, S., Galve-Roperh, I., Casadó, V., Grandes, P., Lutz, B., Monory, K., ... Guzmán, M. (2018). Singular Location and Signaling Profile of Adenosine A2A-Cannabinoid CB1 Receptor Heteromers in the Dorsal Striatum. *Neuropsychopharmacology*, 43(5), 964–977.
- Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2008). Effects of cannabidiol on schizophrenia-like symptoms in people who use cannabis. *Br J Psychiatry*, 192(4), 306–307.



- Morgan, C. J. A., Freeman, T. P., Hindocha, C., Schafer, G., Gardner, C., & Curran, H. V. (2018). Individual and combined effects of acute delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on psychotomimetic symptoms and memory function. *Translational Psychiatry, 8*(1).
- Morgan, C. J. A., Gardener, C., Schafer, G., Swan, S., Demarchi, C., Freeman, T. P., Warrington, P., Rupasinghe, I., Ramoutar, A., Tan, N., Wingham, G., Lewis, S., & Curran, H. V. (2012). Sub-chronic impact of cannabinoids in street cannabis on cognition, psychotic-like symptoms and psychological well-being. *Psychol Med, 42*(2), 391–400.
- Morgan, C. J. A., Schafer, G., Freeman, T. P., & Curran, H. V. (2010). Impact of cannabidiol on the acute memory and psychotomimetic effects of smoked cannabis: Naturalistic study. *British Journal of Psychiatry, 197*(4), 285–290.
- Morrison, P. D., Zois, V., McKeown, D. A., Lee, T. D., Holt, D. W., Powell, J. F., Kapur, S., & Murray, R. M. (2009). The acute effects of synthetic intravenous 9-tetrahydrocannabinol on psychosis, mood and cognitive functioning. *Psychological Medicine, 39*(10), 1607–1616.
- Muller, C., Morales, P., & Reggio, P. H. (2018). Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. *Front Mol Neurosci, 11*, 487.
- Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature, 365*(6441), 61–65.
- Murray, R. M., Mehta, M., & Di Forti, M. (2014). Different dopaminergic abnormalities underlie cannabis dependence and cannabis-induced psychosis. *Biol Psychiatry, 75*(6), 430–431.
- Nadulski, T., Pragst, F., Weinberg, G., Roser, P., Schnelle, M., Fronk, E. M., & Stadelmann, A. M. (2005). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study About the Effects of Cannabidiol (CBD) on the Pharmacokinetics of D9-Tetrahydrocannabinol (THC) After Oral Application of THC Verses Standardized Cannabis Extract. *Ther*

*Drug Monit*, 27(6), 799–810.

Narang, S., Gibson, D., Wasan, A. D., Ross, E. L., Michna, E., Nedeljkovic, S. S., & Jamison, R. N. (2008). Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain*, 9(3), 254–264.

Neidbala, S., Kardos, K., Salamone, S., Fritch, D., Bronsgeest, M., & Cone, E. J. (2004). Passive cannabis smoke exposure and oral fluid testing. *J Anal Toxicol*, 28(7), 546–552.

Nestor, L., Roberts, G., Garavan, H., & Hester, R. (2008). Deficits in learning and memory: parahippocampal hyperactivity and frontocortical hypoactivity in cannabis users. *Neuroimage*, 40(3), 1328–1339.

Novotna, A., Mares, J., Ratcliffe, S., Novakova, I., Vachova, M., Zapletalova, O., Gasperini, C., Pozzilli, C., Cefaro, L., Comi, G., Rossi, P., Ambler, Z., Stelmasiak, Z., Erdmann, A., Montalban, Z., Klimek, A., & Davies, P. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols\* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 18(9), 1122–1131.

Nowlan, R., & Cohen, S. (1977). Tolerance to marijuana: heart rate and subjective “high.” *Clin Pharmacol Ther*, 22(5 Pt 1), 550–556.

O’Sullivan, S. E. (2014). Phytocannabinoids and the Cardiovascular System. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 208–226). Oxford University Press.

Oh, D. A., Parikh, N., Khurana, V., Smith, C. C., & Vetticaden, S. (2017). Effect of food on the pharmacokinetics of dronabinol oral solution versus dronabinol capsules in healthy volunteers. *Clin Pharmacol*, 9, 9–17.

Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Andersson, S., Agurell, S., Gillespie, H., & Hollister, L. E. (1986). Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 13(2), 77–83.

- Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Wahlen, A., Agurell, S., Hollister, L. E., & Gillespie, H. K. (1980). Plasma delta-9-tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 28(3), 409–416.
- Ohlsson, A., Lindgren, J. E., Wahlén, A., Agurell, S., Hollister, L. E., & Gillespie, H. K. (1982). Single dose kinetics of deuterium labelled  $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinol in heavy and light cannabis users. *Biological Mass Spectrometry*, 9(1), 6–10.
- Ohlsson, A., Widman, M., Carlsson, S., Ryman, T., & Strid, C. (1980). Plasma and brain levels of delta 6-THC and seven monooxygenated metabolites correlated to the cataleptic effect in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*, 47(4), 308–317.
- Ohno-Shosaku, T., Maejima, T., & Kano, M. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron*, 29, 729–738.
- Pain, S. (2015). A potted history. *Nature*, 525(7570), S10–S11.
- Palazuelos, J., Aguado, T., Pazos, M. R., Julien, B., Carrasco, C., Resel, E., Sagredo, O., Benito, C., Romero, J., Azcoitia, I., Fernández-Ruiz, J., Guzmán, M., & Galve-Roperh, I. (2009). Microglial CB2 cannabinoid receptors are neuroprotective in Huntington's disease excitotoxicity. *Brain*, 132(11), 3152–3164.
- Panchagnula, R., Salve, P. S., Thomas, N. S., Jain, A. K., & Ramarao, P. (2001). Transdermal delivery of naloxone: effect of water, propylene glycol, ethanol and their binary combinations on permeation through rat skin. *Int J Pharm*, 219(1–2), 95–105.
- Patel, S., Hill, M. N., & Hillard, C. J. (2014). Effects of Phytocannabinoids on Anxiety, Mood and the Endocrine System. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (pp. 189–207). Oxford University Press.
- Perez-Reyes, M. (1990). Marijuana smoking: factors that influence the bioavailability of tetrahydrocannabinol. *NIDA Res Monogr*, 99, 42–62.

- Perez-Reyes, M., Di Guiseppi, S., Davis, K. H., Schindler, V. H., & Cook, C. E. (1982). Comparison of effects of marijuana cigarettes of three different potencies. *Clin Pharmacol Ther*, 31(5), 617–624.
- Perez-Reyes, M., Lipton, M. A., Timmons, M. C., Wall, M. E., Brine, D. R., & Davis, K. H. (1973). Pharmacology of orally administered 9-tetrahydrocannabinol. *Clin Pharmacol Ther*, 14(1), 48–55.
- Perez-Reyes, M., Timmons, M. C., Lipton, M. A., Davis, K. H., & Wall, M. E. (1972). Intravenous injection in man of 9-tetrahydrocannabinol and 11-OH-9-tetrahydrocannabinol. *Science*, 177(4049), 633–635.
- Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB 1 and CB 2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids:  $\Delta$  9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and  $\Delta$  9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153(2), 199–215.
- Pertwee, R. G. (2012). Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid receptor agonists: pharmacological strategies and therapeutic possibilities. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 367(1607), 3353–3363.
- Pertwee, R. G. (2015). Endocannabinoids and Their Pharmacological Actions. In R. G. Pertwee (Ed.), *Endocannabinoids, Handbook of Experimental Pharmacology* (pp. 1–36). Springer International Publishing.
- Phan, K. L., Angstadt, M., Golden, J., Onyewuenyi, I., Popovska, A., & de Wit, H. (2008). Cannabinoid modulation of amygdala reactivity to social signals of threat in humans. *J Neurosci*, 28(10), 2313–2319.
- Pinho, A. (2011). Social and Medical Aspects of the Use of Cannabis in Brazil. In V. Rubin (Ed.), *Cannabis and Culture* (pp. 293–302). New York: De Gruyter Mouton.
- Pisanti, S., & Bifulco, M. (2017). Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(3), 195–198.

- Pitler, T. A., & Alger, B. E. (1992). Postsynaptic spike firing reduces synaptic GABAA responses in hippocampal pyramidal cells. *J Neurosci*, *12*(10), 4122–4132.
- Pomeroy, M., Fennelly, J. J., & Towers, M. (1986). Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemother Pharmacol*, *17*(3), 285–288.
- Ponto, L. L. B., O’Leary, D. S., Koepfel, J., Block, R. I., Watkins, G. L., Richmond, J. C. W., Ward, C. A., Clermont, D. A., Schmitt, B. A., & Hichwa, R. D. (2004). Effect of acute marijuana on cardiovascular function and central nervous system pharmacokinetics of [(15)O]water: effect in occasional and chronic users. *J Clin Pharmacol*, *44*(7), 751–766.
- Pope, H. G., Gruber, A. J., Hudson, J. I., Huestis, M. A., & Yurgelun-Todd, D. (2001). Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Arch Gen Psychiatry*, *58*, 909–915.
- Power, R. A., Verweig, K. J. H., Zuhair, M., Montgomery, G. W., Henders, A. K., Heath, A. C., Madden, P. A. F., Medland, S. E., Wray, N. R., & Martin, N. G. (2014). Genetic predisposition to schizophrenia associated with increased use of cannabis. *Mol Psychiatry*, *19*(11), 1201–1204.
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2018). Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Curr Top Behav Neurosci*, *36*, 221–256.
- Prestifilippo, J. P., Fernandez-Solari, J., de la Cal, C., Iribarne, M., Suburo, A. M., Rettori, V., McCann, S. M., & Elverdin, J. C. (2006). Inhibition of salivary secretion by activation of cannabinoid receptors. *Exp Biol Med (Maywood)*, *231*(8), 1421–1429.
- Pryce, G., & Baker, D. (2007). Control of spasticity in a multiple sclerosis model is mediated by CB1, not CB2, cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol*, *150*(4), 519–525.
- Przybyla, J. A., & Watts, V. J. (2010). Ligand-induced regulation and localization of cannabinoid CB1 and dopamine D2L receptor heterodimers. *J Pharmacol Exp Ther*, *332*(3), 710–719.

- Ranganathan, M., & D'Souza, D. C. (2006). The acute effects of cannabinoids on memory in humans: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, *188*(4), 425–444.
- Reddy, D. S., & Golub, V. M. (2016). The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*, *357*(1), 45–55.
- Reid, M. L., & Bornheim, L. M. (2001). Cannabinoid-induced alterations in brain disposition of drugs of abuse. *Biochem Pharmacol*, *61*(11), 1357–1367.
- Reuter, S. E., & Martin, J. H. (2016). Pharmacokinetics of Cannabis in Cancer Cachexia-Anorexia Syndrome. *Clin Pharmacokinet*, *55*(7), 807–812.
- Rey, A. A., Purrio, M., Viveros, M. P., & Lutz, B. (2012). Biphasic Effects of Cannabinoids in Anxiety Responses: CB1 and GABAB Receptors in the Balance of GABAergic and Glutamatergic Neurotransmission. *Neuropsychopharmacology*, *37*(12), 2624–2634.
- Reyna, V. F., Corbin, J. C., Weldon, R. B., & Brainerd, C. J. (2016). How Fuzzy-Trace Theory Predicts True and False Memories for Words, Sentences, and Narratives. *J Appl Res Mem Cogn*, *5*(1), 1–9.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Strassman, R. J., & Barbanoj, M. J. (2001). Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale. *Drug and Alcohol Dependence*, *62*(3), 215–223.
- Riba, J., Valle, M., Sampedro, F., Rodríguez-Pujadas, A., Martínez-Horta, S., Kulisevsky, J., & Rodríguez-Fornells, A. (2015). Telling true from false: cannabis users show increased susceptibility to false memories. *Mol Psychiatry*, *20*(6), 772–777.
- Robson, P. (2005). Human studies of cannabinoids and medicinal cannabis. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *168*, 719–756.
- Robson, P. (2011). Abuse potential and psychoactive effects of  $\delta$ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray (Sativex), a new cannabinoid medicine. *Expert Opin Drug Saf*, *10*(5), 675–685.

- Roediger, H. L., & McDermott, K. B. (1995). Creating False Memories: Remembering Words Not Presented in Lists. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *21*(4), 803–814.
- Russo, E. (2005). Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. In R. Mechoulam (Ed.), *Cannabinoids as Therapeutics* (pp. 1–22). Birkhäuser.
- Russo, E. B., Burnett, A., Hall, B., & Parker, K. K. (2005). Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Neurochem Res*, *30*(8), 1037–1043.
- 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.
- Russo, P., Strazzullo, P., Cappuccio, F. P., Tregouet, D. A., Lauria, F., Loguercio, M., Barba, G., Versiero, M., & Siani, A. (2007). Genetic variations at the endocannabinoid type 1 receptor gene (CNR1) are associated with obesity phenotypes in men. *J Clin Endocrinol Metab*, *92*(6), 2383–2386.
- Sachse-Seeboth, C., Pfeil, J., Sehr, D., Meineke, I., Tzvetkov, M., Bruns, E., Poser, W., Vormfelde, S. V, & Brockmöller, J. (2009). Interindividual variation in the pharmacokinetics of Delta9-tetrahydrocannabinol as related to genetic polymorphisms in CYP2C9. *Clin Pharmacol Ther*, *85*(3), 273–276.
- Sallan, S. E., Zinberg, N. E., & Frei, E. (1975). Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*, *293*(16), 795–797.
- Salthouse, T. A., & Siedlecki, K. L. (2007). An individual difference analysis of false recognition. *Am J Psychol*, *120*(3), 429–458.
- Schlicker, E., & Kathmann, M. (2001). Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci*, *22*(11), 565–572.

- Schoedel, K. A., Chen, N., Hilliard, A., White, L., Stott, C., Russo, E., Wright, S., Guy, G., Romach, M. K., & Sellers, E. M. (2011). A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study to evaluate the subjective abuse potential and cognitive effects of nabiximols oromucosal spray in subjects with a history of recreational cannabis use. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, *26*, 224–236.
- Schoedel, K. A., & Harrison, S. J. (2012). Subjective and Physiological Effects of Oromucosal Sprays Containing Cannabinoids (Nabiximols): Potentials and Limitations for Psychosis Research. *Current Pharmaceutical Design*, *18*(32), 5008–5014.
- Schoedel, K. A., Szeto, I., Setnik, B., Sellers, E. M., Levy-Cooperman, N., Mills, C., Etges, T., & Sommerville, K. (2018). Abuse potential assessment of cannabidiol (CBD) in recreational polydrug users: A randomized, double-blind, controlled trial. *Epilepsy Behav*, *88*, 162–171.
- Schubart, C. D., Sommer, I. E. C., van Gastel, W. A., Goetgebuer, R. L., Kahn, R. S., & Boks, M. P. M. (2011). Cannabis with high cannabidiol content is associated with fewer psychotic experiences. *Schizophrenia Research*, *130*(1–3), 216–221.
- Schultes, R., Klein, W. M., Plowman, T., & Lockwood, T. E. (1974). *Cannabis: an example of taxonomic neglect*.
- Sellers, E. M., Schoedel, K., Bartlett, C., Romach, M., Russo, E. B., Stott, C. G., Wright, S., White, L., Duncombe, P., & Chen, C. F. (2013). A multiple-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group QT/QTc study to evaluate the electrophysiologic effects of THC/CBD spray. *Clin Pharmacol Drug Dev*, *2*(3), 285–294.
- Sempio, C., Huestis, M. A., Mikulich-Gilbertson, S. K., Klawitter, J., Christians, U., & Henthorn, T. K. (2020). Population pharmacokinetic modeling of plasma delta9-tetrahydrocannabinol and an active and inactive metabolite following controlled smoked cannabis administration. *Br J Clin Pharmacol*, *86*(3), 611–619.



- Sharma, G. K. (1977). Cannabis Folklore in the Himalayas. *Botanical Museum Leaflets, Harvard University*, 25(7), 203–215.
- Shou-Zhong, Y. (1998). *The divine farmer's materia medica: A translation of the Shen Nong Ben Cao Jing* (1st ed.). Blue Poppy Press.
- Sidney, S. (2002). Cardiovascular consequences of marijuana use. *J Clin Pharmacol*, 42(S1), 64S-70S.
- Siegling, A., Hofmann, H. A., Denzer, D., Mauler, F., & De Vry, J. (2001). Cannabinoid CB(1) receptor upregulation in a rat model of chronic neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*, 415(1), R5-7.
- Siemens, A. J., Walczak, D., & Buckley, F. E. (1980). Characterization of blood disappearance and tissue distribution of [3H]cannabidiol. *Biochem Pharmacol*, 29(3), 462–464.
- Sim-Selley, L. J. (2003). Regulation of Cannabinoid CB1 Receptors in the Central Nervous System by Chronic Cannabinoids. *Crit Rev Neurobiol*, 15(2), 91–119.
- Smith, P. F. (2010). New approaches in the management of spasticity in multiple sclerosis patients: role of cannabinoids. *Ther Clin Risk Manag*, 6, 59–63.
- Solowij, N., Broyd, S., Greenwood, L. M., van Hell, H., Martellozzo, D., Rueb, K., Todd, J., Liu, Z., Galettis, P., Martin, J., Murray, R., Jones, A., Michie, P. T., & 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. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269(1), 17–35.
- Solowij, N., Broyd, S. J., Beale, C., Prick, J. A., Greenwood, L. M., van Hell, H., Suo, C., Galettis, P., Pai, N., Fu, S., Croft, R. J., Martin, J. H., & Yücel, M. (2018). Therapeutic Effects of Prolonged Cannabidiol Treatment on Psychological Symptoms and Cognitive Function in Regular Cannabis Users: A Pragmatic Open-Label Clinical Trial. *Cannabis Cannabinoid Res*, 3(1), 21–34.

- Solowij, N., Jones, K. A., Rozman, M. E., Davis, S. M., Ciarrochi, J., Heaven, P. C. L., I, L. D., & Yücel, M. (2011). Verbal learning and memory in adolescent cannabis users, alcohol users and non-users. *Psychopharmacology (Berl)*, *216*(1), 131–144.
- Solowij, N., Stephens, R. S., Roffman, R. A., Babor, T., Kadden, R., Miller, M., Christiansen, K., McRee, B., & Vendetti, J. (2002). Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA*, *287*(9), 1123–1131.
- Sonego, A. B., Gomes, F. V, Del Bel, E. A., & Guimarães, F. S. (2016). Cannabidiol attenuates haloperidol-induced catalepsy and c-Fos protein expression in the dorsolateral striatum via 5-HT<sub>1A</sub> receptors in mice. *Behav Brain Res*, *309*, 22–28.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1982). *Manual STAI, Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo*. TEA Ediciones.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press.
- Stella, N. (2010). Cannabinoid and cannabinoid-like receptors in microglia, astrocytes and astrocytomas. *Glia*, *58*(9), 1017–1030.
- Stokes, P. R. A., Mehta, M. A., Curra, H. V, Breen, G., & Grasby, P. M. (2009). Can recreational doses of THC produce significant dopamine release in the human striatum? *Neuroimage*, *48*(1), 186–190.
- Stott, C. G., White, L., Wright, S., Wilbraham, D., & Guy, G. W. (2013a). A phase i study to assess the effect of food on the single dose bioavailability of the THC/CBD oromucosal spray. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *69*(4), 825–834.
- Stott, C. G., White, L., Wright, S., Wilbraham, D., & Guy, G. W. (2013b). A phase I study to assess the single and multiple dose pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray. *Eur J Clin Pharmacol*, *69*(5), 1135–1147.

- Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., & Kellner, R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans: II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Archives of General Psychiatry*, *51*(2), 98–108.
- Struogo, A., Zuurman, L., Roy, C., Pinquier, J. L., Cohen, A. F., van Gerven, J. M. A., & Schoemaker, R. C. (2008). Modelling of the concentration–effect relationship of THC on central nervous system parameters and heart rate – insight into its mechanisms of action and a tool for clinical research and development of cannabinoids. *J Psychopharmacol*, *22*, 717–726.
- Struwe, M., Kaempfer, S. H., Geiger, C. J., Pavia, A. T., Plasse, T. F., Shepard, K. V, Ries, K., & Evans, T. G. (1993). Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother*, *27*(7–8), 827–831.
- Sugarman, D. E., Poling, J., & Sofuoglu, M. (2011). The safety of modafinil in combination with oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in humans. *Pharmacol Biochem Behav*, *98*(1), 94–100.
- Sugiura, T., Kobayashi, Y., Oka, S., & Waku, K. (2002). Biosynthesis and degradation of anandamide and 2-arachidonoylglycerol and their possible physiological significance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, *66*(2–3), 173–192.
- Sugiura, T., Kodaka, T., Nakane, S., Miyashita, T., & Kondo, S. (1999). Evidence that the cannabinoid CB1 receptor is a 2-arachidonoylglycerol receptor: structure-activity relationship of 2-arachidonoylglycerol, ether-linked analogues, and related compounds. *J Biol Chem*, *274*(5), 2794–2801.
- Sugiura, T., Kondo, S., Kishimoto, M., Miyashita, T., Nakane, S., Kodaka, T., Suhara, Y., Takayama, H., & Waku, K. (2000). Evidence that 2-arachidonoylglycerol but not N-palmitoylethanolamine or anandamide is the physiological ligand for the cannabinoid CB2 receptor. Comparison of the agonistic activities of various cannabinoid receptor ligands in HL-60 cells. *J Biol Chem*, *275*(1), 605–612.

- Sugiura, T., Kondo, S., Sukagawa, A., Nakane, S., Shinoda, A., Itoh, K., Yamashita, A., & Waku, K. (1995). 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*, *215*(1), 89–97.
- Sweet, D. L., Miller, N. J., Weddington, W., Senay, E., & Sushelsky, L. (1981). delta 9-Tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. A pilot study. *J Clin Pharmacol*, *21*(S1), 70S-75S.
- Swortwood, M. J., Newmeyer, M. N., Andersson, M., Abulseoud, O. A., Scheidweiler, K. B., & Huestis, M. A. (2017). Cannabinoid disposition in oral fluid after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration. *Drug Test Anal*, *9*(6), 905–915.
- Szabo, B. (2014). Effects of Phytocannabinoids on Neurotransmission in the Central and Peripheral Nervous Systems. In R. G. Pertwee (Ed.), *Handbook of Cannabis* (1st ed., pp. 157–172). Oxford University Press.
- Taylor, L., Gidal, B., Blakey, G., Tayo, B., & Morrison, G. (2018). A phase I, randomized, double-blind, placebocontrolled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs*, *32*(11), 1053–1067.
- Theunissen, E. L., Heckman, P., de Sousa Fernandes Perna, E. B., Kuypers, K. P. C., Sambeth, A., Blokland, A., Prickaerts, J., Toennes, S. W., & Ramaekers, J. G. (2015). Rivastigmine but not vardenafil reverses cannabis-induced impairment of verbal memory in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)*, *232*(2), 343–353.
- Thiele, E. A., Marsh, E. D., French, J. A., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Benbadis, S. R., Joshi, C., Lyons, P. D., Taylor, A., Roberts, C., & Sommerville, K. (2018). Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, *391*(10125), 1085–1096.

- Thomas, A., Baillie, G. L., Phillips, A. M., Razdan, R. K., Ross, R. A., & Pertwee, R. G. (2007). Cannabidiol displays unexpectedly high potency as an antagonist of CB1 and CB2 receptor agonists in vitro. *Br J Pharmacol*, *150*(5), 613–623.
- Thomas, B. F., & ElSohly, M. A. (2016). The Botany of Cannabis sativa L. In B. F. Thomas (Ed.), *The Analytical Chemistry of Cannabis. Quality Assessment, Assurance, and Regulation of Medicinal Marijuana and Cannabinoid Preparations* (pp. 1–22). Elsevier.
- Todd, S. M., & Arnold, J. C. (2016). Neural correlates of interactions between cannabidiol and  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in mice: implications for medical cannabis. *Br J Pharmacol*, *173*(1), 53–65.
- Turkanis, S. A., Cely, W., Olsen, D. M., & Karler, R. (1974). Anticonvulsant properties of cannabidiol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*, *8*(2), 231–246.
- U.S. Food and Drug Administration. (2021). *FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products, Including Cannabidiol (CBD)*. <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>
- Ujváry, I., & Hanus, L. (2016). Human Metabolites of Cannabidiol: A Review on Their Formation, Biological Activity, and Relevance in Therapy. *Cannabis Cannabinoid Res*, *1*(1), 90–101.
- Ungerleider, J. T., Andyrsiak, T., Fairbanks, L., Ellison, G. W., & Myers, L. W. (1987). Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse*, *7*(1), 39–50.
- van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V, de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*, *156*(4), 319–327.

- Van Sickle, M. D., Duncan, M., Kingsley, M., Mouihate, P. J., Urbani, P., Mackie, K., Stella, N., Makriyannis, A., Piomelli, D., Davison, J. S., Marnett, L. J., Di Marzo, V., Pittman, Q. J., Patel, K. D., & Sharkey, K. A. (2005). Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science*, *310*(5746), 329–332.
- Van Sickle, M. D., Oland, L. D., Mackie, K., Davison, J. S., & Sharkey, K. A. (2003). Delta9-tetrahydrocannabinol selectively acts on CB1 receptors in specific regions of dorsal vagal complex to inhibit emesis in ferrets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, *285*(3), G566-576.
- Viñals, X., Moreno, E., Lanfumey, L., Cordoní, A., Pastor, A., De La Torre, R., Gasperini, P., Navarro, G., Howell, L. A., Pardo, L., Lluís, C., Canela, E. I., McCormick, P. J., Maldonado, R., & Robledo, P. (2015). Cognitive impairment induced by delta9-tetrahydrocannabinol occurs through heteromers between cannabinoid CB1 and serotonin 5-HT2A receptors. *PLoS Biology*, *13*(7), 1–40.
- Vincent, P., & Marty, A. (1993). Neighboring cerebellar Purkinje cells communicate via retrograde inhibition of common presynaptic interneurons. *Neuron*, *11*(5), 885–8893.
- Viveros, M. P., Marco, E. M., & File, S. E. (2005). Endocannabinoid system and stress and anxiety responses. *Pharmacol Biochem Behav*, *81*(2), 331–342.
- Volk, D. W., Siegel, B. I., Verrico, C. D., & Lewis, D. A. (2013). Endocannabinoid metabolism in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Schizophr Res*, *147*(1), 53–57.
- Voruganti, L. N., Slomka, P., Zabel, P., Mattar, A., & Awad, A. H. (2001). Cannabis induced dopamine release: an in-vivo SPECT study. *Psychiatry Res*, *107*(3), 173–177.
- Vredeveltdt, A., Charman, S. D., den Blanken, A., & Hooydonk, M. (2018). Effects of cannabis on eyewitness memory: A field study. *Appl Cogn Psychol*, *32*(4), 420–428.
- Wachtel, S., ElSohly, M., Ross, S., Ambre, J., & De Wit, H. (2002). Comparison of the subjective effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and marijuana in humans. *Psychopharmacology*, *161*(4), 331–339.

- Wade, D. T., Makela, P., Robson, P., House, H., & Bateman, C. (2004). Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Mult Scler*, *10*(4), 434–441.
- Wagner, D., Becker, B., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Daumann, J. (2010). Interactions between specific parameters of cannabis use and verbal memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *34*(6), 871–876.
- Wall, M. E., & Perez-Reyes, M. (1981). The metabolism of delta 9-tetrahydrocannabinol and related cannabinoids in man. *J Clin Pharmacol*, *21*(S1), 178S-189S.
- Wall, M. E., Sadler, B. M., Brine, D., Taylor, H., & Perez-Reyes, M. (1983). Metabolism, disposition, and kinetics of delta-9-tetrahydrocannabinol in men and women. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *34*(3), 352–363.
- Watanabe, K., Yamaori, S., Funahashi, T., Kimura, T., & Yamamoto, T. (2007). Cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of tetrahydrocannabinols and cannabinol by human hepatic microsomes. *Life Sci*, *80*(15), 1415–1419.
- Weller, R. A., & Halikas, J. A. (1982). Change in effects from marijuana: a five- to six-year follow-up. *J Clin Psychiatry*, *43*, 362–365.
- Wesnes, K. A., Annas, P., Edgar, C. J., Deepröse, C., Karlsten, R., Philipp, A., Kalliomäki, J., & Segerdahl, M. (2010). Nabilone produces marked impairments to cognitive function and changes in subjective state in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*, *24*(11), 1659–1669.
- Wilson, R. I., & Nicoll, R. A. (2001). Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature*, *410*, 588–592.
- Wilson, W., Mathew, R., Turkington, T., Hawk, T., Coleman, R. E., & Provenzale, J. (2000). Brain morphological changes and early marijuana use: A magnetic resonance and positron emission tomography study. *J Addict Dis*, *19*, 1–22.

- Winton-Brown, T. T., Allen, P., Bhattacharyya, S., Borgwardt, S. J., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Seal, M. L., Martin-Santos, R., Ffytche, D., Zuardi, A. W., Atakan, Z., & McGuire, P. K. (2011). Modulation of Auditory and Visual Processing by Delta-9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: an fMRI Study. *Neuropsychopharmacology*, *36*(7), 1340–1348.
- Withey, S. L., Bergman, J., Huestis, M. A., George, S. R., & Madras, B. K. (2020). THC and CBD blood and brain concentrations following daily administration to adolescent primates. *Drug Alcohol Depend*, *213*, 108–129.
- Wolowich, W. R., Greif, R., Kleine-Bruegeney, M., Bernhard, W., & Theiler, L. (2019). Minimal Physiologically Based Pharmacokinetic Model of Intravenously and Orally Administered Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Healthy Volunteers. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, *44*(5), 691–711.
- Wright, M. J., Vandewater, S. A., & Taffe, M. A. (2013). Cannabidiol attenuates deficits of visuospatial associative memory induced by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*, *170*(7), 1365–1373.
- Xiong, W., Cui, T., Cheng, K., Yang, F., Chen, S. R., Willenbring, D., Guan, Y., Pan, H. L., Ren, K., Xu, Y., & Zhang, L. (2012). Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. *J Exp Med*, *209*(6), 1121–1134.
- Yang, H., Zhou, J., & Lehmann, C. (2016). GPR55 - a putative “type 3” cannabinoid receptor in inflammation. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, *27*(3), 297–302.
- Yücel, M., Solowij, N., Respondek, C., Whittle, S., Fornito, A., Pantelis, C., & Lubman, D. I. (2008). Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Arch Gen Psychiatry*, *65*(6), 694–701.
- Zajicek, J. P., Sanders, H. P., Wright, D. E., Vickery, P. J., Ingram, W. M., Reilly, S. M., Nunn, A. J., Teare, L. J., Fox, P. J., & Thompson, J. (2005). Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(12), 1664–1669.



- Zendulka, O., Dovrtlová, G., Nosková, N., Turjap, M., Ulcová, A., Hanuu, L., & Juica, J. (2016). Cannabinoids and Cytochrome P450 Interactions. *Current Drug Metabolism*, *17*, 206–226.
- Zhornitsky, S., & Potvin, S. (2012). Cannabidiol in humans-The quest for therapeutic targets. *Pharmaceuticals*, *5*(5), 529–552.
- Zhu, H. J., Wang, J. S., Markowitz, J. S., Donovan, J. L., Gibson, B. B., Gefroh, H. A., & Devane, C. L. (2006). Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther*, *317*(2), 850–857.
- Zou, S., & Kumar, U. (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(3).
- Zuardi, A. W., Cosme, R. A., Graeff, F. G., & Guimarães, F. S. (1993). Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacol*, *7*(1 Suppl), 82–88.
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., McGuire, P. K., & Guimarães, F. S. (2012). A critical review of the antipsychotic effects of cannabidiol: 30 years of a translational investigation. *Curr Pharm Des*, *18*(32), 5131–5140.
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A., Hallak, J. E. C., Campos, A. C., & Guimarães, F. S. (2017). The Anxiolytic Effects of Cannabidiol (CBD). In V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of Cannabis and Related Pathologies. Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment* (pp. e131–e139). Academic Press, Elsevier.
- Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., Moreira, F. A., & Guimarães, F. S. (2006). Cannabidiol, a Cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *39*(4), 421–429.

- Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., & Crippa, J. A. (2012). Interaction between cannabidiol (CBD) and  $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol (THC): influence of administration interval and dose ratio between the cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)*, *219*(1), 247–249.
- Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Dursun, S. M., Morais, S. L., Sanches, R. F., Musty, R. E., & Crippa, J. A. S. (2006). Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol*, *20*(5), 683–686.
- Zuardi, A. W., Morais, S. L., Guimarães, F. S., & Mechoulam, R. (1995). Antipsychotic effect of cannabidiol. *J Clin Psychiatry*, *56*(10), 485–486.
- Zuardi, A. W., Rodrigues, N. P., Silva, A. L., Bernardo, S. A., Hallak, J. E. C., Guimarães, F. S., & Crippa, J. A. S. (2017). Inverted U-Shaped Dose-Response Curve of the Anxiolytic Effect of Cannabidiol during Public Speaking in Real Life. *Front Pharmacol*, *8*, 259.
- Zuardi, A. W., Shirakawa, I., Finkelfarb, E., & Karniol, I. G. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology*, *76*(3), 245–250.
- Zuurman, L., Ippel, A. E., Moin, E., & Van Gerven, J. M. A. (2009). Biomarkers for the effects of cannabis and THC in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *67*(1), 5–21.

FARMACOLOGIA DE LA INTERACCIÓ  
DEL TETRAHIDROCANNABINOL Y CANNABIDIOL  
EN VOLUNTARIOS SANOS

FRANCESC PLA JUNCA