



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**THC Y CBD UNA ALTERNATIVA PARA EL
TRATAMIENTO DEL ESTRÉS EN ADULTOS:
BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS. UNA REVISIÓN
ACTUALIZADA DE LA LITERATURA.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

AUTORAS: AMALIA GABRIELA SILVA LARREA

DANIELA GUADALUPE MONTENEGRO ARÉVALO

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PHD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

THC Y CBD UNA ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DEL
ESTRÉS EN ADULTOS: BENEFICIOS Y CONTROVERSIAS. UNA
REVISIÓN ACTUALIZADA DE LA LITERATURA.

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**

AUTORAS: AMALIA GABRIELA SILVA LARREA

DANIELA GUADALUPE MONTENEGRO ARÉVALO

DIRECTOR: DR. JUAN MARCELO CARPIO ARÉVALO, PHD

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

THC y CBD una alternativa para el tratamiento del estrés en adultos: beneficios y controversias. Una revisión actualizada de la literatura.

THC and CBD an alternative for the treatment of stress in adults: benefits and controversies: an updated literature review

Amalia Gabriela Silva Larrea ^{1 1} ; Daniela Guadalupe Montenegro Arévalo ²
² ;
{ amalia.silva.27@est.ucacue.edu.ec; daniela.montenegro.91@est.ucacue.edu.ec }

Resumen

El estrés es un trastorno producido por situaciones físicas o emocionales que afectan la homeostasis del cuerpo ocasionando cambios significativos en la salud. En el siglo XXI se han desarrollado terapias basadas en plantas medicinales, incluyendo aquellas que pueden tratar enfermedades del Sistema Nervioso Central. El uso de fitocannabinoides como THC y CBD han demostrado ser efectivos para reducir el estrés, pero han generado controversia debido a su uso recreativo y las regulaciones relacionadas con su uso terapéutico. El propósito de este artículo es revisar la evidencia científica actual sobre los efectos beneficiosos y adversos del uso de THC y CBD en el tratamiento del estrés en adultos. Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica empleando 3 palabras clave: estrés tratado con THC y CBD, stress and cannabis, treatment and stress and cannabis or marihuana empleando base de datos de alto impacto como PubMed, ScieLO, Scopus, Web of Science, Springer, Medline, Taylor & Francis, Redalyc, a través de las bases digitales de la Universidad Católica de Cuenca. Varios de estos estudios que se citan en esta investigación, nos indican que estos metabolitos producen mejoras significativas en la mayoría de los pacientes. Los síntomas alcanzaron mejoras bajo el efecto de una dosificación flexible siguiendo un régimen estricto de cannabidiol y tetrahidrocannabinol. Los datos recopilados en este estudio han mostrado beneficios terapéuticos, por lo cual es crucial una investigación continua en este campo para comprender mejor los riesgos y beneficios de estos compuestos en el contexto del manejo del estrés en adultos.

Palabras clave: estrés tratado con THC y CBD, estrés y cannabis, tratamiento y estrés.

Abstract

Stress is a disorder caused by physical or emotional events that affect the organism's homeostasis causing significant health alterations. In the 21st century, therapies based on medicinal plants have been developed, including those that can treat diseases of the Central Nervous System. The use of phytocannabinoids such as THC and CBD have proven to be highly effective in reducing stress but are controversial due to their recreational use and regulations. The purpose of this article is to review the existing scientific evidence on both the beneficial and harmful effects of using THC and CBD in treating stress in adults. Literature searches and reviews were carried out using three keywords: stress treated with THC and CBD, stress and cannabis, treatment and stress, and cannabis or marijuana through high-quality databases such as PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science, Springer, Medline, Taylor & Francis, and Redalyc, through the online databases of the Catholic University of Cuenca.

Several of these studies cited in this research indicate that these metabolites cause significant improvements in almost all patients. Symptoms achieved improvements under the effect of flexible dosing following a strict regimen of cannabidiol and tetrahydrocannabinol. The data collected in this study have shown therapeutic benefits, so further research in this field is crucial to understand better the risks and benefits of these compounds in adult stress management.

Keywords: stress treated THC and CBD, stress and cannabis, treatment and stress.

INTRODUCCIÓN

El estrés puede ser ocasionado por una amplia variedad de situaciones tanto físicas como emocionales, alterando la homeostasis del organismo. La Organización Mundial de la Salud define al estrés como una agrupación de reacciones fisiológicas que disponen al organismo para defenderse (1,2). En tal sentido, el organismo se mantendrá en un estado de alerta frente a cualquier cambio que se presente, el cuerpo estimulará un determinado nivel de respuesta hasta alcanzar su objetivo, retornando a su estado original una vez que ha finalizado el estímulo (2). El inconveniente surge cuando en determinadas situaciones como el exceso de trabajo, el entorno competitivo, la presión social y económica, el

organismo, de manera inconsciente, lo detecta como una amenaza, que si se mantiene de forma persistente generará cambios orgánicos y funcionales significativos suscitando un estado de agotamiento (2).

El estrés puede manifestarse en cualquier etapa de la vida, en particular en la adultez, a pesar de la madurez que la persona puede haber logrado en este punto. De hecho, es justamente en esta etapa que pueden incrementarse el número de factores estresantes causando problemas psicológicos, emocionales y fisiológicos, frecuentemente asociados a la búsqueda de estabilidad profesional y familiar. Este conjunto de factores que se asocian a mayores responsabilidades, perfeccionismo, autoexigencia, temor al fracaso, entre otros aspectos, generan tensión continua, debilitando progresivamente la capacidad de respuesta del individuo frente a estas situaciones (3,4).

En el siglo XXI han aparecido varios enfoques terapéuticos basados en el empleo de plantas medicinales con la intención de buscar nuevas alternativas para un amplio abanico de enfermedades incluyendo las del Sistema Nervioso Central (SNC) (5). En este contexto, plantas con reconocida actividad sobre el SNC han sido consideradas como potenciales tratamientos o como fuente de fitoquímicos para este tipo de enfermedades. De hecho, el cannabis es uno de los mejores ejemplos de plantas con metabolitos capaces de afectar el funcionamiento del SNC generando efectos que, desde la perspectiva terapéutica, son cada vez más interesantes y que generan creciente interés. Algunos estudios empleando fitocannabinoides, principalmente THC (delta-9-Tetrahidrocannabinol) y CBD (Cannabidiol), han mostrado la capacidad de reducir los niveles de estrés mediante la activación de receptores de cannabinoides CB1 y CB2, incrementando de forma conjunta la señalización que involucra estos receptores, resultando en una reducción de la transmisión sináptica en diversas partes del sistema nervioso central y periférico (6). Además, es importante destacar su capacidad de disminuir la liberación de factores inflamatorios por las células inmunes y gliales (7,8).

Múltiples investigaciones y ensayos han revelado que el uso de fitocannabinoides ha contribuido a la reducción de manera significativa del estrés, debido a las propiedades relajantes y ansiolíticas que presentan. Los datos de tales investigaciones han respaldado el gran valor terapéutico de estos metabolitos para la reducción del estrés y el mejoramiento del estado de salud del paciente, por lo que podrían constituir una opción terapéutica atractiva en el tratamiento del estrés. Sin embargo, el manejo de estos

metabolitos ha desatado un sin número de polémicas relacionadas a aspectos regulatorios y de jurisdicción para uso terapéutico debido a sus efectos psicoactivos recreativos, distantes de los prometedores usos medicinales antes mencionados (9,10).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda y revisión bibliográfica empleando palabras como: *Tratamiento con metabolitos del cannabis/ estrés tratado con THC Y CBD/ Tratamiento de estrés en adultos/ stress and cannabis/ treatment and stress and cannabis or marihuana* en idioma inglés y español empleando base de datos que abarquen revistas indexadas reconocidas y de alto impacto en PubMed, ScieLO, Scopus, Web of Science, Springer, Google académico, Medline, Taylor & Francis, Redalyc, a través de las bases digitales disponibles de la Universidad Católica de Cuenca.

Para una búsqueda más específica se empleó operadores booleanos como: Cannabis sativa AND Cannabinoides, Tetrahidrocannabinol OR Cannabidiol, Estrés AND Tetrahidrocannabinol, Tratamiento AND estrés AND Cannabinoides, incluyendo artículos de los últimos diez años (2013-2023).

De esta manera se obtuvieron un total de 72 artículos de revisión y originales, de los cuales se seleccionaron los de mayor novedad y relevancia para los respectivos objetivos planteados en este estudio. Se descartaron 38 trabajos por diversas razones tales como: no ajustarse con precisión al tema de revisión, el uso de THC y CBD para el estrés no era el principal enfoque del trabajo, se reiteraban contenidos o algunos de los estudios se enfocaban en el uso de cannabinoides en trastornos psiquiátricos. Además, se priorizaron estudios clínicos y no se consideraron estudios *in vitro*, *ex vivo* e *in silico*. De esta manera 34 trabajos constituyen la bibliografía de la presente revisión narrativa.

RESULTADOS

El estrés es una condición cada vez más prevalente en la sociedad moderna y se asocia con una serie de consecuencias negativas para la salud física y mental, el cual puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de los individuos. Los metabolitos CBD y THC presentes en la planta *Cannabis sativa*, comúnmente conocida como marihuana han despertado creciente interés por su potencial medicinal (9,10). De hecho, la evidencia

científica sugiere que tanto el CBD y así como el THC podrían colaborar en el manejo del estrés en adultos. Estos compuestos activos son conocidos por tener efectos psicoactivos y terapéuticos en el cuerpo humano (11,12).

Aunque no produce efectos psicoactivos significativos, se ha demostrado que el CBD tiene propiedades medicinales que incluyen los efectos analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos y anticonvulsivos. Además, se ha investigado su potencial en el tratamiento de trastornos neurológicos como la epilepsia, el trastorno de estrés postraumático y la esclerosis múltiple (13,14).

El THC es otro metabolito importante y responsable de los efectos psicoactivos asociados con el consumo de esta planta. Este se une a los receptores cannabinoides en el cerebro, lo que produce sensaciones de euforia, relajación y alteraciones en la percepción sensorial y cognitiva. Es importante destacar que tanto el CBD como el THC son metabolizados por el hígado a través de una serie de procesos enzimáticos. Estos procesos de metabolismo pueden variar según cada individuo y factores como la dosis administrada y la vía de administración (15,16). En este aspecto, el THC administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad que oscila entre el 5% y el 20% en casos clínicos controlados, no obstante, en algunos pacientes la biodisponibilidad es menor debido a modificaciones en la degradación gástrica (efecto de primer paso). El CBD también presenta una biodisponibilidad que oscila entre 13 al 19% por vía oral (16,18).

El THC es el componente psicoactivo primario predominante en el cannabis, cuyo efecto analgésico y psicoactivo se debe, en gran parte, a su capacidad de actuar como agonista parcial de los receptores cannabinoides endógenos tipo 1 (CB1) y tipo 2 (CB2), los cuales se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y el sistema inmunológico. Los receptores CB1 se encuentran acoplados a la proteína G y se ubican en diferentes regiones cerebrales, como el cerebelo, el hipocampo y los ganglios basales (17,19). La función de los agonistas CB1, es regular negativamente la neurotransmisión a través de neuronas gabaérgicas y glutamatérgicas. Se cree que este mecanismo es el responsable de los efectos psicotrópicos del THC, que incluyen la regulación de las emociones, la coordinación motora y la cognición (20).

Sin embargo, el CBD funciona de manera muy distinta, este componente no se conecta mucho o apenas se conecta con los receptores CB1 o CB2. Entonces, bloquea la unión del THC al receptor CB1, que suele intensificar varios efectos en las células, como

cambiar los niveles de calcio dentro de ellas o producir efectos antioxidantes. A diferencia del THC, el CBD no provoca efectos psicoactivos. Además, el CBD actúa de manera importante en los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, siendo un potente activador, lo cual ayuda a que el CBD, incluso en dosis bajas, sea efectivo para reducir el dolor, la ansiedad y el estrés (21,22).

Para el tratamiento del estrés una microdosificación puede ser beneficiosa debido a los efectos bifásicos de los cannabinoides. El THC puede ayudar a controlar la ansiedad en dosis bajas y en dosis altas podría desarrollar aún más. Al igual que el CBD en dosis bajas puede ayudar a la ansiedad, pero un estudio afirma que puede promover el despertar y en dosis altas puede inducir a la somnolencia. Al tener el CBD un efecto ansiolítico pueden activar el receptor de serotonina 5HT_{1A} (23).

Durante las últimas décadas varios estudios y ensayos clínicos han evaluado el uso de CBD y THC como posible tratamiento para el estrés, y se han obtenido resultados prometedores. En diversos estudios se ha demostrado un aumento en la señalización de los receptores endocannabinoides, aminorando la transmisión sináptica a nivel del Sistema Nervioso Central. Algunos de estos hallazgos se describen a continuación:

Por ejemplo, conforme a Zuardi AW et al (2022), en un estudio realizado en São Paulo-Brasil, con el fin de determinar los efectos del CBD sobre los niveles plasmáticos de cortisol (hormona asociada al estrés), aplicada en una muestra de 11 personas voluntarias entre 18 y 60 años, sin ningún antecedente de abuso o dependencia de drogas. Los resultados fueron muy prometedores, indicando una disminución muy significativa de los niveles de cortisol con dosis de 300 y 600 mg de CBD (24).

De igual manera, E. Appiah-Kusi et al.(2020), en una investigación realizada en el sur de Londres, el objetivo fue conocer si el CBD puede ayudar a normalizar los niveles de estrés en el cuerpo del cual se contó con una muestra de 52 pacientes, de los cuales 32 presentaban riesgo de psicosis (CHR) y 26 estaban sanos (HC). Estos fueron sometidos a una prueba de estrés social de Trier (paradigma de inducción de estrés). La mitad del grupo experimental recibió 600 mg de CBD por vía oral al día y la otra mitad recibieron cápsulas de placebo idénticas (CHR-P) durante 1 semana. Los resultados demostraron que la concentración de cortisol asociada con la exposición al estrés fue mayor en los controles HC, mientras que en los pacientes con CHR-P, y CHR la concentración fue menor (25).

Por su parte, Hindocha et al., (2020) en una investigación ejecutada en Denver- Colorado centrada en los efectos del CBD mediante la administración oral en pacientes con síntomas de estrés crónico. Se contó con una muestra de 11 pacientes, bajo medicación durante 8 semanas con una dosis flexible de una cápsula de 25 mg de CBD por día, siguiendo un régimen estricto. En la evaluación postratamiento y tras un seguimiento diario, se detectó que el 80 % del grupo experimental tuvo una reducción de la gravedad de los síntomas (ansiedad, bajo estado de ánimo, pesadillas) después de las ocho semanas consecutivas de tratamiento. Estos resultados fueron muy satisfactorios, indicando de tal manera que la mayor parte de los pacientes toleraron muy bien el CBD sin ninguna interrupción en el tratamiento causado por la aparición de efectos secundarios graves (26).

Complementariamente, Emma Childs y colegas, (2019), desarrollaron un estudio en Chicago-Estados Unidos, con el objetivo de conocer la efectividad del CBD para reducir los efectos relacionados con el estrés, mediante la prueba de estrés social de Trier. Se usó una muestra de 42 pacientes consumidores no diarios de cannabis de 18 a 40 años de edad de sexo masculino y femenino. En el proceso, al grupo experimental se le administró una dosis oral de 7,5 mg de THC y otra dosis de 12,5 mg. Los resultados evidenciaron que la dosis más baja tuvo un efecto favorable, reduciendo la duración de las respuestas emocionales negativas al estrés. Por el contrario, la dosis más alta produjo aumentos pequeños pero significativos en el estado de ánimo negativo durante el ensayo (27).

Actualmente, no existe suficiente evidencia científica que respalde el uso de *C. sativa* para el tratamiento del estrés en Ecuador. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el uso de cannabis para fines medicinales debe ser supervisado por un médico y debe cumplir con las regulaciones y leyes locales. En Ecuador, según el Acuerdo Ministerial 148, el uso de cannabis medicinal es legal bajo ciertas condiciones y debe ser prescrito por un médico autorizado. Además, es importante destacar que el consumo de cannabis puede tener efectos secundarios y riesgos potenciales, como aumento de la frecuencia cardíaca, cambios de humor, disminución de la capacidad cognitiva y de la coordinación, entre otros (28).

A pesar de los hallazgos prometedores, es necesario abordar varios desafíos para la utilización eficaz del CBD y THC en el manejo para el tratamiento del estrés en adultos.

En primer lugar, aunque estudios sugieren que el CBD y THC pueden tener propiedades ansiolíticas y antiestrés, el consumo crónico de los mismos se ha asociado a un mayor riesgo de dependencia y abuso de cannabis, especialmente en individuos vulnerables. Este aspecto debe tenerse en cuenta al evaluar los riesgos y beneficios del uso terapéutico (29).

De la misma manera, tanto el THC como el CBD pueden ocasionar efectos adversos como alteraciones de la percepción, deterioro de la memoria y dificultades cognitivas en algunas personas. La evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios individuales, así como la selección adecuada de la dosis y la forma de administración, son cruciales a la hora de considerar el uso terapéutico de los metabolitos de *C. sativa* en el estrés en adultos (30). Es importante tener en cuenta que la investigación sobre los cannabinoides y su uso terapéutico está en curso, y es posible que en el futuro se produzcan avances que aporten más información sobre su eficacia y seguridad en el tratamiento del estrés. Sin embargo, en la actualidad se necesitan más pruebas científicas para respaldar su uso generalizado (31).

DISCUSIÓN

El estrés es una condición que tiene un impacto significativo en la salud de las personas. Según los datos presentados, el uso de fitocannabinoides presentes en *Cannabis sativa*, como el CBD y el THC presentan una relativa eficacia para el manejo del tratamiento del estrés en adultos. Su acción se ejerce con la intervención de receptores cannabinoides (CB1 y CB2) los cuales interactúan con el sistema endocannabinoide modulando de esta forma la actividad neuronal en regiones del cerebro involucradas en la respuesta al estrés. De igual forma el CBD influye en la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA) ante situaciones de estrés, limitando la liberación de cortisol (hormona del estrés) y atenuando los efectos negativos del estrés en el organismo (30,31).

Varios de estos estudios que se citan en esta investigación, nos indican que estos metabolitos producen mejoras significativas en la gran mayoría de los pacientes. Los síntomas alcanzaron mejoras bajo el efecto de una dosificación flexible, siguiendo un régimen estricto de cannabidiol y tetrahidrocannabinol.

Por su parte, la manifestación de los efectos adversos no tuvo gran relevancia clínica que perjudique la integridad y estado de salud. Adicionalmente, resulta relevante considerar

que en aquellos pacientes que recibieron un solo tipo de cannabinoide como lo es el CBD, en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con CBD y THC, obtuvieron resultados más eficaces en la reducción y mejoría de síntomas, tomando en cuenta que no existió efectos adversos graves que alteren su estado de salud (34). En este sentido, tomando en cuenta lo mencionado por Hindocha et al. (2020), el abordaje terapéutico con estos metabolitos es seguro y eficaz contra el estrés, siempre y cuando exista un riguroso y estricto manejo de dosificación de los mismos.

En términos del tamaño de la muestra, vale la pena señalar que en los pocos estudios con resultados que favorecen a los pacientes diagnosticados con estrés, los cuales fueron sometidos a la administración oral de estos compuestos (THC y CBD), el número de participantes a menudo fue bastante pequeño, lo que es una limitación desde el punto de vista estadístico y por ende no permite aún extrapolar estos hallazgos preliminares a toda la población. Por estos motivos, aunque los resultados muestran potencial terapéutico de estas moléculas para el tratamiento del estrés, las limitaciones mencionadas generan la necesidad de realizar nuevos estudios utilizando muestras más representativas.

CONCLUSIONES

La utilización del THC y el CBD como tratamientos para el estrés en adultos ha sido objeto de estudio en la investigación científica contemporánea. Aunque estos compuestos obtenidos del cannabis han mostrado algunos beneficios terapéuticos, es crucial reconocer y comprender también sus posibles efectos negativos, especialmente en el contexto del manejo del estrés. Es esencial destacar que la respuesta a estos compuestos puede variar considerablemente entre individuos, dependiendo de factores genéticos, ambientales y de salud. Antes de considerar el THC o el CBD como tratamiento para el estrés, es imperativo que los individuos busquen orientación médica profesional y estén informados sobre los riesgos potenciales, así como, sobre las alternativas terapéuticas respaldadas por evidencia científica sólida. La investigación continúa en este campo es esencial para comprender mejor los riesgos y beneficios de estos compuestos en el contexto del manejo del estrés en adultos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Santana YL, Berasategui YD, Hernández YC, Rodriguez RL. Estrés, el “gran depredador”. *Rev Inf Científica*. 2014;84(2):375-84.
- 2.Ávila J. El estrés un problema de salud del mundo actual. *Rev CON-Cienc*. 2014;2(1):117-25.
- 3.Aguilar MEB. El estrés y su influencia en la calidad de vida. *MULTIMED [Internet]*. 17 de enero de 2018 [citado 14 de enero de 2024];21(6). Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/688>
- 4.Nieto R, Agustín E. Apego, Cortisol y estrés en adultos, una revisión narrativa. *Rev Asoc Esp Neuropsiquiatría*. marzo de 2015;35(125):53-77.
- 5.Awuchi CG. Plants, phytochemicals, and natural practices in complementary and alternative system of medicine for treatment of central nervous system disorders. *Int J Food Prop*. 2023;26(1):1190-213.
- 6.Zhang SS, Zhang NN, Guo TT, Sheen LY, Ho CT, Bai NS. The impact of phyto- and endo-cannabinoids on central nervous system diseases : A review. *J Tradit Complement Med*. enero de 2023;13(1):30-8.
- 7.Erukainure OL, Matsabisa MG, Salau VF, Erhabor JO, Islam MS. Cannabis sativa L. Mitigates Oxidative Stress and Cholinergic Dysfunction; and Modulates Carbohydrate Metabolic Perturbation in Oxidative Testicular Injury. *Comp Clin Pathol*. 2021;30(2):241-53.
- 8.Pereira SR, Hackett B, O’Driscoll DN, Sun MC, Downer EJ. Cannabidiol modulation of oxidative stress and signaling. *Neuronal Signal*. 2021;5(3):1-18.
- 9.Singewald N, Sartori SB, Reif A, Holmes A. Alleviating anxiety and taming trauma: Novel pharmacotherapeutics for anxiety disorders and posttraumatic stress disorder. *Neuropharmacology*. 2023;226.
- 10.Alteba S, Korem N, Akirav I. Cannabinoids reverse the effects of early stress on neurocognitive performance in adulthood. *Learn Mem Cold Spring Harb N*. julio de 2016;23(7):349-58.
- 11.Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The Medicinal Use of Cannabis and Cannabinoids—An International Cross-Sectional Survey

on Administration Forms. *J Psychoactive Drugs*. 1 de julio de 2013;45(3):199-210.

12.Mouhamed Y, Vishnyakov A, Qorri B, Sambhi M, Frank SS, Nowierski C, et al. Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals. *Drug Healthc Patient Saf*. 31 de diciembre de 2018;10:45-66.

13.Inzunza-C G, Peña-V A. From cannabis to cannabinoids a medical- scientific perspective. *Rev Médica Univ Autónoma Sinaloa REVMEDUAS*. 4 de enero de 2023;9(2):96-114.

14.Galván G, Guerrero-Martelo M, Hoz FVD la. Cannabis: A cognitive illusion*. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(2):95-102.

15.Rodríguez-Venegas E de la C, Fontaine-Ortiz JE, Rodríguez-Venegas E de la C, Fontaine-Ortiz JE. Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas. *Rev Habanera Cienc Médicas [Internet]*. diciembre de 2020 [citado 1 de junio de 2023];19(6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1729-519X2020000700008&lng=es&nrm=iso&tlng=es

16.Zarranz-Imirizaldu JJ, Franco-Gay ML, López-Vivanco G, Ogando-Rodríguez J, Zárata J del AO de. Aportación del uso medicinal de los derivados del cannabis: una revisión de su potencial eficacia clínica y riesgos. *Gac Médica Bilbao*. 5 de julio de 2018;115(2):83-95.

17.Rivera-Olmos VM, Parra-Bernal MC. Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 15 de septiembre de 2016;54(5):626-34.

18.Kuret T, Kreft ME, Romih R, Veranič P. Cannabidiol as a Promising Therapeutic Option in IC/BPS: In Vitro Evaluation of Its Protective Effects against Inflammation and Oxidative Stress. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5).

19.Hill MN, Bierer LM, Makotkine I, Golier JA, Galea S, McEwen BS, et al. Reductions in Circulating Endocannabinoid Levels in Individuals with Post-Traumatic Stress Disorder Following Exposure to the World Trade Center Attacks. *Psychoneuroendocrinology*. diciembre de 2013;38(12):10.1016/j.psyneuen.2013.08.004.

- 20.Henson JD, Vitetta L, Hall S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacology*. 2022;30(4):1167-78.
- 21.Casadiago-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev Fac Med*. julio de 2015;63(3):501-10.
- 22.Islas-Andrade S, Rocha-Arrieta LL, Arrieta O, Celis MA, Domínguez-Cherit J, Lifshitz A, et al. Cannabinoides y su uso terapéutico. *Gac Médica México*. febrero de 2023;159(1):1-2.
- 23.Moscoso M, Delgado E. La teoría del estrés crónico como modelo científico en neurociencia cognitiva. *Rev Investig En Psicol*. 15 de junio de 2015;18(1):167-80.
- 24.Li Y, Wu Q, Li X, Von Tungeln LS, Beland FA, Petibone D, et al. In vitro effects of cannabidiol and its main metabolites in mouse and human Sertoli cells. *Food Chem Toxicol*. 1 de enero de 2022;159:112722.
- 25.Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 de abril de 2020;237(4):1121-30.
- 26.Hindocha C, Cousijn J, Rall M, Bloomfield MAP. The Effectiveness of Cannabinoids in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Systematic Review. *J Dual Diagn*. 2 de enero de 2020;16(1):120-39.
- 27.Childs E, Lutz JA, de Wit H. Dose-related effects of delta-9-THC on emotional responses to acute psychosocial stress. *Drug Alcohol Depend*. 1 de agosto de 2017;177:136-44.
- 28.Avalos MBB, Marín LKE, Noriega AMM. El cannabis como agente terapéutico en Ecuador, repercusión económica contable. *Rev Cuba Reumatol*. 8 de abril de 2023;25(2):1127.
- 29.O'Sullivan SE, Stevenson CW, Laviolette SR. Could Cannabidiol Be a Treatment for Coronavirus Disease-19-Related Anxiety Disorders? *Cannabis Cannabinoid Res*. 1 de febrero de 2021;6(1):7-18.
- 30.Glodosky NC, Cuttler C, McLaughlin RJ. A review of the effects of acute and chronic

cannabinoid exposure on the stress response. *Front Neuroendocrinol.* octubre de 2021;63:100945.

31. Kebede L, Masoomi Dezfooli S, Seyfoddin A. Medicinal cannabis pharmacokinetics and potential methods of delivery. *Pharm Dev Technol.* 7 de febrero de 2022;27(2):202-14.

32. Lookfong NA, Raup-Konsavage WM, Silberman Y. Potential Utility of Cannabidiol in Stress-Related Disorders. *Cannabis Cannabinoid Res.* 30 de marzo de 2023;8(2):230-40.

33. Abrams DI. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med.* marzo de 2018;49:7-11.

34. Appiah-Kusi E, Petros N, Wilson R, Colizzi M, Bossong MG, Valmaggia L, et al. Effects of short-term cannabidiol treatment on response to social stress in subjects at clinical high risk of developing psychosis. *Psychopharmacology (Berl).* abril de 2020;237(4):1121-30.