

# Papel del cannabidiol como antidepresivo: evidencias preclínicas y clínicas.

Laura Gálvez-Melero y M. Julia García-Fuster\*

IUNICS, Universidad de las Islas Baleares  
Instituto de Investigación Sanitaria Islas Baleares (IdISBa).

## RESUMEN

Desde los años 50 del siglo pasado, cuando surgieron los primeros antidepresivos (p. ej., IMAO y tricíclicos), todos los fármacos desarrollados en clínica se han basado en mejorar de alguna manera la hipofunción monoaminérgica asociada con la depresión. Sin embargo, en los últimos años se ha puesto mucho esfuerzo en desarrollar fármacos con mecanismos de acción novedosos, como la ketamina (recientemente aprobada para depresión resistente al tratamiento) o los psicodélicos serotoninérgicos, que administrados a dosis sub-anestésicas presentan una acción antidepresiva ultrarrápida. En este contexto, se presentan evidencias preclínicas y clínicas que avalan el posible desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta *Cannabis sativa*, como un nuevo fármaco antidepresivo. Los resultados a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores (p. ej., animales utilizados, sexo biológico, estrés previo, tratamiento aplicado, etc.). Sin embargo, aún son pocas las evidencias del cannabidiol a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor, por lo que se hace evidente la necesidad de incrementar los ensayos clínicos que avalen su futura traslación a la clínica.

## SUMMARY

Since the 1950s, when the first antidepressants (e.g., MAOI and tricyclics) emerged, all drugs developed in the clinic have been based on somehow ameliorating the monoaminergic hypofunction associated with depression. However, in recent years much effort has been put into developing drugs with novel mechanisms of action, such as ketamine (recently approved for treatment-resistant depression) or serotonergic psychedelics, which, when administered at sub-anesthetic doses, have ultra-rapid antidepressant action. In this context, this revision presents the preclinical and clinical evidence that supports the possible development of cannabidiol, a non-psychomimetic phytocannabinoid derived from the *Cannabis sativa* plant, as a new antidepressant drug. At the preclinical level, the results seem to conclude that cannabidiol displays certain antidepressant-like responses, although they denote that the magnitude of the therapeutic response depends on several factors (e.g., animals used, biological sex, previous stress, applied treatment, etc.). However, at the clinical level, there is still little evidence of the beneficial potential of cannabidiol in the context of major depression, so there is an urgent need to perform clinical trials so its future translation into the clinic becomes possible.

\* Autora de

correspondencia:

Dra. M. Julia García-

Fuster

IUNICS, Universidad de

las Islas Baleares

Campus UIB, Ctra.

Valldemossa km 7.5

Palma, Islas Baleares

Teléfono: +34

971259992

Email: j.garcia@uib.es

*La actual revisión se centra en detallar las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, como un nuevo fármaco antidepresivo.*

*La depresión mayor es actualmente uno de los problemas sociales más importantes a nivel mundial, siendo la principal causa de alteraciones en salud mental.*

## LA DEPRESIÓN MAYOR Y SU TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La depresión mayor es actualmente uno de los problemas sociales más importantes a nivel mundial, siendo la principal causa de alteraciones en salud mental y uno de los principales retos de la Organización Mundial de la Salud. Esta organización estableció a finales del 2021 que un 3,8% de la población mundial, aproximadamente 280 millones de personas, padecen esta enfermedad. Su importancia a nivel clínico no sólo se debe a sus propias complicaciones, sino también al mayor riesgo de padecer comorbilidades asociadas como la enfermedad cardíaca, el cáncer, u otras alteraciones de carácter psiquiátrico como los trastornos de ansiedad o el trastorno por abuso de sustancias (Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.). Además, una de sus consecuencias más graves es el suicidio, siendo la cuarta causa de muerte en las personas de entre 15 y 29 años. Estos datos sustentan el valor de su tratamiento, el cual es, en realidad, uno de los principales obstáculos que acompaña a esta enfermedad. Además de la estigmatización asociada y la falta de recursos y de personal capacitados, su etiología es muy compleja y su sintomatología muy heterogénea (<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>).

Como recogen todos los libros de Farmacología General (véase por ejemplo Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.), tradicionalmente, los fármacos utilizados en clínica se basan en la hipótesis monoaminérgica, la cual afirma que la depresión se debe a una deficiencia funcional de los neurotransmisores monoaminérgicos (noradrenalina, NA y serotonina, 5-HT). Así pues, los fármacos que inhiben su

recaptación o su degradación, y modelan sus receptores tras el aumento indirecto de la liberación de estos neurotransmisores, son los antidepresivos efectivos y clásicamente utilizados en clínica. Tal y como se detalla en la Figura 1, los más importantes engloban los inhibidores de la recaptación de monoaminas (selectivos de 5-HT, tricíclicos y duales), los agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, los antagonistas del receptor  $\alpha_2$  adrenérgico y los inhibidores de la enzima monoamina oxidasa (MAO) A. No obstante, a pesar del extenso conocimiento farmacológico que existe respecto a la hipótesis monoaminérgica y, por consiguiente, al mecanismo de acción de los antidepresivos clásicos, la optimización del tratamiento farmacológico en pacientes con depresión sigue siendo un reto diario. La heterogeneidad en las respuestas farmacológicas manifiesta la necesidad de la búsqueda de nuevos tratamientos que tengan dianas distintas a la vía de las monoaminas. Uno de los principales problemas del tratamiento es la respuesta nula o parcial de algunos pacientes ante el uso de fármacos clásicos. En este contexto, se habla de depresión resistente al tratamiento, que se define como una respuesta ineficaz ante al menos dos tratamientos con antidepresivos en su dosis y duración establecidas en monoterapia. Incluso se ha observado que los pacientes con depresión resistente al tratamiento presentan más complicaciones comórbidas que los que padecen depresión mayor. Por tanto, avanzar en el estudio de nuevos tratamientos farmacológicos eficaces a nivel antidepresivo se presenta como un reto primordial en la investigación preclínica.

En este contexto, los fármacos con mecanismos de acción novedosos que

*Avanzar en el estudio de nuevos tratamientos farmacológicos eficaces a nivel antidepresivo se presenta como un reto primordial en la investigación preclínica.*

están cogiendo más fuerza actualmente son la ketamina y los psicodélicos serotoninérgicos (véase revisión de Johnston et al., 2023, entre otras muchas publicaciones) administrados a dosis subanestésicas y que presentan una acción ultrarrápida, incluso un estudio muy reciente ha demostrado que los psicodélicos pueden promover la plasticidad neuronal a través del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (Vargas et al., 2023). La mayoría de estos fármacos aún están en vías de estudio, sin embargo, cabe destacar el papel de la ketamina, recientemente aprobada en EE.UU. ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211243lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf)) y Europa en forma de una formulación intranasal denominada Spravato para el tratamiento de pacientes con depresión resistente (<https://go.drugbank.com/>; véase también revisiones recientes de Borbély et al., 2022 y Marwaha et al., 2022). Aunque su mecanismo de acción es múltiple, tal y como revisan, en otros, Zanos y Gould (2018), se hipotetiza que sus acciones principales vienen mediadas por antagonizar el receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) de manera no competitiva (véase Figura 1), principalmente el subtipo GluN2B localizado en interneuronas GABAérgicas (véanse además revisiones más recientes de Borbély et al., 2022 y Deyama y Kaneda, 2022). En consecuencia, y de manera indirecta, se produce un aumento en la señalización de glutamato y en la actividad de los receptores AMPA. Esto produce, a su vez, la activación de una serie de vías de señalización intracelulares (p. ej., mTOR y BDNF) en regiones cerebrales implicadas en controlar las respuestas afectivas, como son el hipocampo y la corteza prefrontal, y donde la ketamina induce finalmente un aumento de la plasticidad sináptica (véase p. ej., Borbély et al., 2022) que es la que se postula que media el efecto antidepressivo. Por otro lado, se han empezado a buscar nuevas dianas farmacológicas basadas en otros mecanismos biológicos como la neuroinflamación, la epigenética, la modulación del sistema opioide endógeno, así como la relación entre cambios en la microbiota intestinal y la fisiopatología de la depresión mayor, e incluso sobre

*En esta revisión se presentan las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol, un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, como un nuevo fármaco antidepressivo.*

el posible papel que pueda tener la glía en esta enfermedad (para ampliar la información consultar revisiones recientes de Anderson, 2022, Borbély et al., 2022, Marwaha et al., 2022 y Rahimian et al., 2022). En este contexto de búsqueda de nuevos fármacos antidepressivos de acción rápida y con nuevos mecanismos de acción surge el cannabidiol (p. ej., Campos et al., 2017), un fitocannabinoide no-psicomimético derivado de la planta Cannabis sativa, que parece jugar un papel muy importante neuroprotector frente a patologías neuropsiquiátricas, por lo que su posible uso como antidepressivo está tomando mucha relevancia, y será objeto de esta revisión.

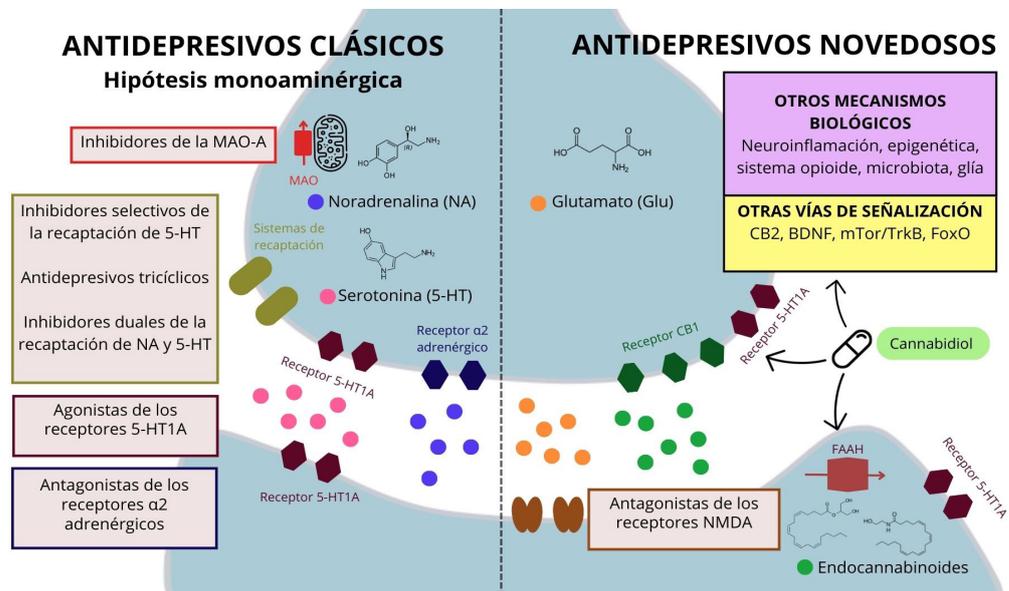
### EL CANNABIDIOL: ¿NUEVO FÁRMACO ANTIDEPRESIVO?

En esta revisión se presentan las evidencias preclínicas y clínicas existentes que avalan el posible futuro desarrollo del cannabidiol como un nuevo fármaco antidepressivo. En general, y dada la extensa literatura que ha ido emergiendo en los últimos años al respecto, para definir aspectos generales se refiere al lector a revisiones previas ya publicadas sobre el tema donde pueden realizar una lectura más detallada. Además, se incorporan los estudios más relevantes a nivel preclínico (Tabla 1) y clínico, que respaldan el posible papel antidepressivo del cannabidiol. En concreto lo que hace atractivo al cannabidiol, a diferencia del principal componente de la planta Cannabis sativa (9-tetrahidrocannabidiol, THC), es el hecho de ser un componente de la planta no psicotrópico (véase la revisión reciente de Stella, 2023, comparando ambos compuestos), sin riesgo de causar dependencia tras su uso repetido (p. ej., Campos et al., 2017) y, además, no presenta toxicidad ni en animales ni en humanos (véase p. ej., Silote et al., 2019). Sin embargo, se considera una sustancia psicoactiva al tener una influencia importante en el comportamiento humano, hecho que también se observa en roedores, en los cuales afecta el comportamiento motor y la consolidación de la memoria (p. ej., Stella, 2023). Por este motivo, el uso del

*Los resultados publicados hasta la fecha a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores, como el tipo de animales utilizados y su sexo biológico, así como la exposición previa a estrés temprano, y/o el tratamiento aplicado.*

cannabidiol como fármaco es más atractivo que el del THC, sobre todo en el tratamiento de enfermedades como la epilepsia, la depresión, la ansiedad y la psicosis (Yau et al., 2023), aunque a día de hoy sólo está aprobado para su uso en monoterapia en ciertos tipos de epilepsia resistente, o en combinación con el THC para tratar ciertos tipos de dolor crónico. Concretamente, las marcas comerciales actuales de este compuesto son Epidiolex (solución oral de cannabidiol) y Sativex (espray bucal de THC + cannabidiol). En el primer caso, se aprobó en EE. UU. en el año 2018 como tratamiento adyuvante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut o síndrome de Dravet (<https://go.drugbank.com/>). El espray bucal Sativex, por su parte, está disponible actualmente en Canadá para el alivio sintomático de la espasticidad y del dolor neuropático en pacientes adultos con esclerosis múltiple, además del dolor moderado/intenso en pacientes con cáncer avanzado (<https://go.drugbank.com/>). A pesar de estar aprobado en clínica para los usos recién descritos, su mecanismo de acción no está del todo elucidado, ya que

se hipotetiza que tiene un gran abanico de dianas moleculares y un perfil farmacológico muy complejo (véase Figura 1). De entre las múltiples dianas se pueden destacar los receptores del sistema endocannabinoide CB1 y CB2, considerándose un modulador alostérico negativo, aunque con baja afinidad. A su vez, el cannabidiol aumenta las concentraciones tisulares de la anandamida, a través de la inhibición de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH). También puede actuar sobre otros sistemas distintos al cannabinoide, como sería el sistema serotoninérgico (modulador alostérico del receptor 5-HT<sub>1A</sub>), el de los receptores TRPV1-2 o el de la familia de los receptores GPR (GPR3, GPR6, GPR12, GPR55), que son receptores acoplados a proteínas G (véanse revisiones de Melas et al., 2021 y Yau et al., 2023 para más información). Por tanto, y en el contexto de las acciones múltiples del cannabidiol, a continuación, se describen los datos preclínicos y clínicos que existen hoy día en la literatura y que ratifican el potencial del cannabidiol como antidepresivo.



**Figura 1.** Comparativa esquematizada y simplificada del mecanismo de acción postulado de fármacos antidepresivos clásicos y novedosos.

**NOTA:**

Esquema comparativo de los mecanismos farmacológicos postulados para los antidepresivos clásicos y novedosos, resaltando el papel del cannabidiol. Nótese que no se ha representado detalladamente la estructura de cada uno de los receptores, sino que, por ejemplo, los receptores metabotrópicos o GPCRs con 7 dominios transmembrana se representan con rombos y diferentes códigos de colores. CBD: cannabidiol; FAAH: hidrolasa de amidas de ácidos grasos; MAO: monoamina oxidasa; NMDA: N-metil-D-aspartato. Figura elaborada con los programas Canva (<https://www.canva.com/>) y MediBang Paint Pro, e iconos extraídos de Flaticon (<https://www.flaticon.es/>).

	REFERENCIA	ANIMALES	TRATAMIENTO
2010-2015	El-Alfy et al., 2010	Ratones Swiss Webster y DBA/2 macho adultos	200 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Zanelati et al., 2010	Ratones Swiss macho	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
2016-2019	Réus et al., 2011	Ratas Wistar macho adultas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p. 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Breuer et al., 2016	Ratones Swiss macho	3 mg/kg HUF-101 (x1); i.p. 3, 10 mg/kg HUF-103 (x1); i.p.
	Linge et al., 2016	Ratones C57BL6 machos adultos con OBX	50 mg/kg CBD (x1 día, 14 días); i.p.
	Sartim et al., 2016	Ratas Wistar macho adultas	10, 30, 60 nmol/0,2 µL (x1); Intra-PL mPFC; 45, 60 nmol/0,2 µL (x1); Intra-IL mPFC
	Schiavon et al., 2016	Ratones Swiss albinos macho	3, 10 mg/kg CBD (x1); i.p. 10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Shoval et al., 2016	Ratas WKY macho adultas	30 mg/kg CBD; oral
	de Moraes et al., 2018	Ratas Wistar macho adultas control	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratas Wistar macho adultas diabéticas	30 mg/kg CBD (x3); i.p.
	Hen-Shoval et al., 2018	Ratas WKY y FSL macho adultas	1 mg/kg HU-580; oral
	Sales et al., 2018	Ratones Swiss machos adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p. 7 mg/kg CBD + 5 mg/kg FLX (x1); i.p.
	Sartim et al., 2018	Ratones Swiss macho adultos	10 nmol/0,2 µL CBD (x1); intra-dHPC 10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Sales et al., 2019	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p.  300 nmol/µL (x1); i.c.v.  Ratas LH 30 mg/kg CBD (x1); i.p.  Ratas Sprague-Dawley 30 mg/kg CBD (x1); i.p.  Ratas FSL 10, 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Shbiro et al., 2019	Ratas WKY macho adultas	30 mg/kg CBD; oral
	Ratas WKY hembra adultas	30 mg/kg CBD; oral	
	Ratas FSL macho adultas	30 mg/kg CBD; oral	
2020-2023	Xu et al., 2019	Ratones ICR macho con CMS	10 mg/kg CBD (varias veces durante dos semanas); i.v. 100 mg/kg CBD (varias veces durante dos semanas); oral
	Bis-Humbert et al., 2020	Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adultas	30 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Chaves et al., 2020	Ratas Wistar macho adultas diabéticas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p.
	Gáll et al., 2020	Ratas Wistar macho adultas con CUMS	10 mg/kg CBD (x1/día, 32 días); i.p.
	Sales et al., 2020	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Abame et al., 2021	Ratones C57BL/6 macho adultos	100 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Chaves et al., 2021	Ratas Wistar macho diabéticas	30 mg/kg CBD (x1/día, 14 días); i.p.
	Florensa-Zanuy et al., 2021	Ratones NMRI macho adultas	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Ma et al., 2021	Ratones macho adultos C57BL/6 y CaMKII α-Cre con CUMS	30 mg/kg CBD (sin especificar)
	Sartim et al., 2021	Ratones Swiss macho adultos	10 mg/kg CBD (x1); i.p. 10 mg/kg CBD + 10, 30 mg/kg Ketamina (x1); i.p.
	Malvestio et al., 2021	Ratas Wistar albinas macho con CCI	30 nmol/200 nL CBD (x1); intra-PrL
	Tito et al., 2021	Ratones C57B1/6J macho adultos	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Silote et al., 2021	Ratones Swiss macho adultos	3, 10, 30 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratas FSL hembra adultas	30 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Martín-Sánchez et al., 2022	Ratones CD1 hembra adultas con MSEW	20 mg/kg CBD (x1/día, 10 días); i.p.
	Hou et al., 2022	Ratones C57B1/6J machos adultos con CRS	5, 10 mg/kg CBD (x1/día, 21 días); i.p.
	Austrich-Olivares et al., 2022	Ratones macho control	20 mg/kg CBD (x1); i.p.
		Ratones macho CB1KO, CB2KO, GPR55KO	20 mg/kg CBD (x1); i.p.
	Ledesma-Corvi et al., 2022	Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes sin MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adolescentes con MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
		Ratas Sprague-Dawley macho adultas sin MD	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.
	Hernández-Hernández and García-Fuster, 2022	Ratas Sprague-Dawley viejas	10 mg/kg CBD (x1/día, 7 días); i.p.

**Tabla 1.** Resumen de los estudios preclínicos que avalan el potencial antidepressivo del cannabidiol publicados hasta la actualidad.

**NOTA:**

La tabla contiene exclusivamente artículos en los que el cannabidiol demostró cierta respuesta antidepressiva en animales de experimentación. Los artículos están ordenados por fecha de publicación y por bloques de años (2010-2015, 2016-2020, 2021-2023). Se incluye la referencia del artículo científico, los animales utilizados (cepa, sexo y edad) y el tratamiento aplicado (dosis, ruta de administración y efecto). Si falta información se debe a que no estaba detallada en el artículo original. CBD: cannabidiol; OBX: Olfactory Bulbectomy; WKY: Wistar Kyoto; FSL: Flinders Sensitive Line; LH: Learned Helplessness; CMS: Chronic Mild Stress; CUMS: Chronic Unpredictable Mild Stress; MSEW: Maternal Separation with Early Weaning; CCI: Chronic Constriction Injury; MD: Maternal Deprivation. Fuente: PubMed.

### Potencial antidepresivo del cannabidiol: Evidencias preclínicas

El potencial antidepresivo del cannabidiol se empezó a estudiar a nivel preclínico hace aproximadamente 15 años. Desde entonces, la mayoría de las investigaciones que han ido creciendo de manera exponencial, se han centrado tanto en evaluar el efecto del compuesto a nivel comportamental en roedores, como en la posterior extracción cerebral para el estudio neuroquímico en regiones implicadas en la regulación de la respuesta afectiva, así como en caracterizar el mecanismo de acción particular que media la respuesta antidepresiva. En la Tabla 1 se resumen los tratamientos realizados de cannabidiol descritos hasta la fecha en la literatura científica y que han mostrado cierto efecto antidepresivo a nivel conductual en modelos animales.

En global, los resultados publicados hasta la fecha a nivel preclínico parecen concluir que el cannabidiol presenta cierto potencial antidepresivo, aunque denotan que la magnitud en la respuesta terapéutica depende de varios factores, como el tipo de animales utilizados (p. ej., cepa y/o especie) y su sexo biológico, así como la exposición previa a estrés temprano, y/o el tratamiento aplicado (p. ej., duración, dosis, vía de administración) (véase Tabla 1). En general, tanto el tratamiento agudo (una única inyección), como el tratamiento repetido durante un periodo de tiempo concreto, son capaces de producir un efecto antidepresivo en roedores. Además, como dosis efectivas se destaca las de 10 mg/kg y 30 mg/kg, las cuales han sido por excelencia las más beneficiosas en la mayoría de los casos (véase Tabla 1). No obstante, y como una limitación importante a la traslación de estos datos preclínicos a estudios clínicos es la falta de ensayos que incluyan la variable sexo biológico (casi todos los estudios se han realizado en roedores macho), así como la variable edad (estudios realizados en edad adulta). De los pocos estudios que han evaluado los efectos del cannabidiol incluyendo el sexo como variable biológica, se concluye

que el fármaco induce un efecto diferencial en roedores hembra. Por ejemplo, Silote y colaboradores (2021) demostraron un efecto antidepresivo del cannabidiol tras un tratamiento agudo en ratones Swiss macho a todas las dosis evaluadas (3, 10, 30 mg/kg; i.p.), mientras que en las hembras el cannabidiol se mostró ineficaz. En esta misma línea, un estudio reciente de nuestro grupo de investigación que comparó el efecto del cannabidiol en ratas macho y hembra adolescentes expuestas o no a separación maternal, reiteró la falta de eficacia en ratas hembra adolescentes a la dosis testada de cannabidiol, mientras que sí que funcionó en ratas macho adolescente (Ledesma-Corvi et al., 2022). De manera similar, otro estudio previo de nuestro grupo comparó la eficacia de distintas dosis de cannabidiol en función de la edad (ratas adolescentes y adultas macho), sugiriendo que el fármaco, a pesar de mostrar eficacia a ambas edades, presentó una menor respuesta en la etapa adolescente (Bis-Humbert et al., 2020). La eficacia del cannabidiol se evaluó también en ratas envejecidas macho, demostrándose su eficacia al igual que ocurría en ratas adultas (véase Hernández-Hernández y García-Fuster, 2022). Finalmente mencionar que algunos resultados previos sí que han sido capaces de demostrar cierta eficacia del cannabidiol en hembras, como por ejemplo el estudio de Martín-Sánchez y colaboradores (2022) donde se observó un efecto antidepresivo del cannabidiol tras un tratamiento crónico en ratones CD1 hembra expuestos previamente a separación maternal con destete temprano. Estos datos y otros sugieren que existe cierta interacción entre el sexo biológico y la exposición a estrés previo para observar el efecto beneficioso del cannabidiol. En conjunto, todos estos datos demuestran un efecto diferencial del cannabidiol en función del sexo, la edad y el estrés previo, evidenciando la importancia de incorporar estas variables en los estudios preclínicos para mejorar la traslación de los resultados a la clínica, además de tener en cuenta otros aspectos como la cepa de los animales y el tratamiento aplicado.

A pesar de que esta revisión se centra principalmente en los efectos conductuales observados por el cannabidiol en referencia a su potencial antidepresivo, nos parece estable remarcar, aunque sea brevemente, los posibles mecanismos de acción y/o efectos neuroquímicos que median la respuesta observada y que se han evaluado a nivel preclínico. Por tanto, y en referencia al posible mecanismo de acción que media los efectos antidepresivos del cannabidiol (véase Figura 1), cabe destacar que la mayoría de estudios previos se han centrado principalmente en evaluar la implicación del sistema endocannabinoide y el sistema serotoninérgico, mediante la coadministración de antagonistas del receptor CB1 (p. ej., Sartim et al., 2016; Chaves et al., 2021; Ma et al., 2021; Malvestio et al., 2021) o del 5-HT<sub>1A</sub> (p. ej., Zanelati et al., 2010; Linge et al., 2016; Sartim et al., 2016; Chaves et al., 2021; Malvestio et al., 2021), respectivamente. Tras la posible activación de estos receptores, la mayoría de estudios y/o revisiones destacan el análisis de los niveles de BDNF en regiones como el hipocampo, la corteza prefrontal o la amígdala, relacionando un aumento en los niveles de esta neurotrofina con los efectos antidepresivos del cannabidiol (Réus et al., 2011; Sartim et al., 2018; Sales et al., 2019). Este hecho se relaciona directamente con la teoría neurotrófica de la depresión, la cual establece que concentraciones bajas de BDNF o la disfunción de su receptor, TrkB, tienen un papel clave en la fisiopatología de la misma (Ritter et al., 2020, Rang y Dale, ed.). Además, está bien establecido que una unión directa de los antidepresivos a TrkB y la mejora de la plasticidad mediada por el BDNF es un mecanismo de acción clave de los antidepresivos (para ampliar información sobre el tema consultar Casarotto et al., 2021). En este contexto, las vías de mTOR/TrkB están siendo muy estudiadas en modelos animales (p. ej., Sartim et al., 2018; Sales et al., 2019), así como la vía de FoxO (Hou et al., 2022). Por otra parte, como se ha comentado anteriormente, el papel de ciertos aspectos biológicos como la inflamación o la epigenética han ganado relevancia

*A diferencia de la multitud de estudios que han evaluado el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, los estudios hasta el momento a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor son muy limitados.*

como posibles dianas para el tratamiento farmacológico de la depresión mayor. Este aspecto se ha plasmado en los estudios preclínicos sobre el cannabidiol. El estudio llevado a cabo por Tito y colaboradores (2021), por ejemplo, demostró un efecto dosis dependiente sobre los niveles de citoquinas y neurotrofinas en regiones cerebrales (hipotálamo, corteza prefrontal e hipocampo), mientras que el realizado por Sales y colaboradores (2020) demostró que el cannabidiol era capaz de inducir mejoras conductuales mediante el bloqueo de la metilación del ADN. En conjunto, todos estos datos describen posibles mecanismos implicados en el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, aunque aún existe la necesidad de seguir caracterizando esta respuesta, sobre todo las respuestas en eficacia diferenciales mostradas en función del sexo, la edad u otras variables relevantes.

#### Potencial antidepresivo del cannabidiol: Evidencias clínicas

A diferencia de la multitud de estudios que han evaluado el potencial antidepresivo del cannabidiol a nivel preclínico, los estudios hasta el momento a nivel clínico en el contexto de la depresión mayor son muy limitados. De hecho, la mayoría de los estudios clínicos descritos se han centrado en evaluar la mejora de los síntomas depresivos (entre otras variables relacionadas, como la ansiedad o el insomnio) en pacientes que sufren principalmente dolor crónico o neuropático y que están tratados con algún compuesto medicinal a base de cannabis, que normalmente incluye cannabidiol puro, THC puro, o una combinación de ambos (p. ej., Erridge et al., 2021; Kudahl et al., 2021; Vickery et al., 2022). Por tanto, estos estudios no han evaluado directamente el efecto del cannabidiol en pacientes con depresión mayor, sino mejoras en la sintomatología depresiva asociada a procesos de dolor patológicos. De hecho, tan solo un estudio previo observacional, llevado a cabo por Mangoo y colaboradores (2022), evaluó en pacientes con depresión resistente la respuesta de alguna

forma medicinal con base de cannabis, demostrando mejoras de los síntomas depresivos a los 1, 3 y 6 meses. Además, algunos estudios también han demostrado que los síntomas depresivos son una de las principales causas de la automedicación con cannabidiol (p. ej., Corroon y Phillips, 2018; Moltke y Hindocha, 2021; Wieckiewicz et al., 2022; para más información véase la revisión reciente de Henson et al., 2022). Sin embargo, tal y como ya se indica en la revisión realizada por Henson y colaboradores (2022), no existen ensayos controlados aleatorios que estudien el cannabidiol como tratamiento para la depresión mayor. De hecho, en estos momentos no existe ningún ensayo clínico en marcha que esté evaluando el cannabidiol como posible tratamiento farmacológico para la depresión mayor, tan solo se encuentra en curso (Fase II, reclutamiento) un ensayo clínico para evaluar la mejora de los síntomas depresivos y/o de ansiedad en el trastorno bipolar, llevado a cabo en el Hospital McLean (Belmont, MA, EE.UU.). Concretamente, se han reclutado hombres y mujeres con trastorno bipolar de entre 18 y 55 años y se les está tratando con una solución con alto contenido de cannabidiol (derivada del cáñamo), dos veces al día, durante 4 semanas (véase <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05457465>). Sin embargo, aunque se planteó un estudio clínico en pacientes con depresión resistente al tratamiento en la Universidad de Alabama en el año 2021, éste finalizó de forma prematura por falta de financiación (véase link al estudio: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732169>). Por tanto, por el momento aún faltan estudios que avalen a nivel clínico el potencial antidepresivo del cannabidiol en el contexto de la depresión mayor (resistente o no al tratamiento clásico) y que permitan llevar este fármaco como una herramienta terapéutica. También sería interesante considerar en los futuros ensayos clínicos la inclusión de las variables del sexo biológico y la edad del paciente, ya que, en la mayoría de los estudios observacionales comentados, aunque se incluyen tanto hombres como mujeres, no se evalúa la mejora de los síntomas

depresivos en función del sexo, y solo se incluyen pacientes mayores a 18 años. Dado que el cannabidiol está enfocado a la población pediátrica en el contexto de la epilepsia (<https://go.drugbank.com/>), quizás sería conveniente caracterizar también su potencial antidepresivo en función de la edad, para tener así una herramienta terapéutica adaptada a las características de los pacientes (depresión adolescente vs. en la etapa adulta). En este contexto, cabe destacar un caso clínico realizado por Laczkovics y colaboradores (2021) en el cual se administró un tratamiento oral con cannabidiol (100-600 mg/día, durante 8 semanas) a un adolescente (17 años) con trastorno por consumo de múltiples sustancias de abuso, depresión, fobia social y trastorno narcisista de la personalidad, y en el cual se observó una mejora de los síntomas depresivos, ansiosos y de abuso de sustancias. También es importante remarcar que si se amplía la búsqueda a otras enfermedades mentales relacionadas con la depresión, como podrían ser la ansiedad, el estrés post-traumático o el insomnio, el número de ensayos clínicos con el cannabidiol se incrementa considerablemente, sin embargo, al no ser estas patologías objeto de la presente revisión, se refiere al lector a consultar por ejemplo la revisión realizada recientemente por García-Gutiérrez y colaboradores (2020) para más información. Así pues, en conjunto, se hace evidente la necesidad de una mayor investigación clínica del uso potencial del cannabidiol como tratamiento alternativo en pacientes con depresión mayor, sobre todo en aquellos en que el tratamiento clásico no ha sido eficaz.

## REFERENCIAS

- Anderson, G. Depression Pathophysiology: Astrocyte Mitochondrial Melatonergic Pathway as Crucial Hub. *Int J Mol Sci*, 2022; 24: 350.
- Abame MA, He Y, Wu S, Xie Z, Zhang J, Gong X, Wu C, Shen J. Chronic administration of synthetic cannabidiol induces antidepressant effects involving modulation of serotonin and noradrenaline levels in the hippocampus. *Neurosci Lett*, 2021; 744: 135594.
- Austrich-Olivares A, García-Gutiérrez MS, Illescas L, Gasparyan A, Manzanares J. Cannabinoid CB1 receptor involvement in the actions of CBD on anxiety and coping behaviors in mice. *Pharmaceuticals*, 2022; 15: 473.
- Bis-Humbert C, García-Cabrero R, García-Fuster MJ. Decreased sensitivity in adolescent versus adult rats to the antidepressant-like effects of cannabidiol. *Psychopharmacology*, 2020; 237: 1621-1631.
- Borbély É, Simon M, Fuchs E, Wiborg O, Czéh B, Helyes Z. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *Br J Pharmacol*, 2022; 179: 1146-1186.
- Breuer A, Haj CG, Fogaça MV, Gomes FV, Silva NR, Pedrazzi JF, Del Bel EA, Hallak JC, Crippa JA, Zuardi AW, Mechoulam R, Guimarães FS. Fluorinated cannabidiol derivatives: Enhancement of activity in mice models predictive of anxiolytic, antidepressant and antipsychotic effects. *PLoS One*, 2016; 11: e0162087.
- Campos AC, Fogaça MV, Scarante FF, Joca SRL, Sales AJ, Gomes F, Sonego AB, Rodrigues NS, Galve-Roperh I, Guimarães FS. Plastic and neuroprotective mechanisms involved in the therapeutic effects of cannabidiol in psychiatric disorders. *Front Pharmacol*, 2017; 8: 269.
- Casarotto PC, Girych M, Fred SM, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell*, 2021; 184: 1299-1313.
- Chaves YC, Genaro K, Stern CA, Guaita GO, Crippa JAS, da Cunha JM, Zanoveli JM. Two-weeks treatment with cannabidiol improves biophysical and behavioral deficits associated with experimental type-1 diabetes. *Neurosci Lett*, 2020; 729: 135020.
- Chaves YC, Genaro K, Crippa JA, da Cunha JM, Zanoveli JM. Cannabidiol induces antidepressant and anxiolytic-like effects in experimental type-1 diabetic animals by multiple sites of action. *Metab Brain Dis*, 2021; 36: 639-652.
- Corroon J, Phillips JA. A cross-sectional study of cannabidiol users. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2018; 3: 152-161.
- de Moraes H, Chaves YC, Waltrick APF, Jesus CHA, Genaro K, Crippa JS, da Cunha JM, Zanoveli JM. Sub-chronic treatment with cannabidiol but not with URB597 induced a mild antidepressant-like effect in diabetic rats. *Neurosci Lett*, 2018; 682: 62-68.
- Deyama S, Kaneda K. Role of neurotrophic and growth factors in the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*, 2022; 224: 109335.
- El-Alfy AT, Ivey K, Robinson K, Ahmed S, Mohamed R, Desmond S, Ikhlas K, Mahmoud E, Samir R. Antidepressant-like effect of delta9-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids isolated from *Cannabis sativa* L. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010; 95: 434-442.
- Erridge S, Salazar O, Kawka M, Holvey C, Coomber R, Usmani A, Sajad M, Beri S, Hoare J, Khan S, Weatherall MW, Platt M, Rucker JJ, Sodergren MH. An initial analysis of the UK Medical Cannabis Registry: Outcomes analysis of first 129 patients. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021; 41: 362-370.
- Florensa-Zanuy E, Garro-Martínez E, Adell A, Castro E, Díaz A, Pazos A, Mac-Dowell KS, Martín-Hernández D, Pilar-Cuéllar F. Cannabidiol antidepressant-like effect in the lipopolysaccharide model in mice: Modulation of inflammatory pathways. *Biochem Pharmacol*, 2021; 185: 114433.
- Gáll Z, Farkas S, Albert Á, Ferencz E, Vancea S, Urkon M, Kolcsár M. Effects of chronic cannabidiol treatment in the rat chronic unpredictable mild stress model of depression. *Biomolecules*, 2020; 10: 801.
- García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A potential new alternative for the treatment of anxiety, depression, and psychotic disorders. *Biomolecules*, 2020; 10: 1575.
- Hen-Shoval D, Amar S, Shbiro L, Smoum R, Haj CG, Mechoulam R, Zalsman G, Weller A, Shoval G. Acute oral cannabidiolic acid methyl ester reduces depression-like behavior in two genetic animal models of depression. *Behav Brain Res*, 2018; 351: 1-3.
- Henson JD, Vitetta L, Hall S. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol medicines for chronic pain and mental health conditions. *Inflammopharmacol*, 2022; 30: 1167-1178.
- Hernández-Hernández E, García-Fuster MJ. Dose-dependent antidepressant-like effects of cannabidiol in aged rats. *Front Pharmacol*, 2022; 13: 891842.
- Hou M, Wang S, Yu D, Lu X, Zhao X, Chen Z, Yan C. Cannabidiol prevents depressive-like behaviors through the modulation of neural stem cell differentiation. *Front Med*, 2022; 16: 227-239.
- Johnston JN, Kadriu B, Allen J, Gilbert JR, Henter ID, Zarate CA Jr. Ketamine and serotonergic psychedelics: An update on the mechanisms and biosignatures underlying rapid-acting antidepressant treatment. *Neuropharmacology*, 2023; 226: 109422.
- Kudahl B, Berg ME, Posselt CM, Nordentoft M, Hjorthøj C. Medical cannabis and cannabis-based medicine show both potential efficacy and potential harms: Cross-sectional comparison with controls on self-rated and interviewer-rated outcomes within the Danish pilot program on medical cannabis. *Complement Ther Clin Pract*, 2021; 45: 101476.
- Laczkovics C, Kothgassner OD, Felnhofer A, Klier CM. Cannabidiol treatment in an adolescent with multiple substance abuse, social anxiety and depression. *Neuropsychiatr*, 2021; 35: 31-34.
- Ledesma-Corvi S, Hernández-Hernández E, García-Fuster MJ. Exploring pharmacological options for adolescent depression: a preclinical evaluation with a sex perspective. *Transl Psychiatry*, 2022; 12: 220.
- Linge R, Jiménez-Sánchez L, Campa L, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A, Adell A, Díaz A. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT1A receptors. *Neuropharmacology*, 2016; 103: 16-26.
- Ma H, Li C, Wang J, Zhang X, Li M, Zhang R, Huang Z, Zhang Y. Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors. *Proc Natl Acad Sci*, 2021; 118.
- Malvestio RB, Medeiros P, Negrini-Ferrari SE, Oliveira-Silva M, Medeiros AC, Padovan CM, Luongo L, Maione S, Coimbra NC, de Freitas RL. Cannabidiol in the prefrontal cortex modulates the comorbid condition between the chronic neuropathic pain and depression-like behaviour in rats: The role of medial prefrontal cortex 5-HT1A and CB1 receptors. *Brain Res Bull*, 2021; 174: 323-338.
- Mangoo S, Erridge S, Holvey C, Coomber R, Barros DAR, Bhoskar U, Mwimba G, Praveen K, Symeon C, Sachdeva-Mohan S, Rucker JJ, Sodergren MH. Assessment of clinical outcomes of medicinal cannabis therapy for depression: analysis from the UK Medical Cannabis Registry. *Expert Rev Neurother*, 2022; 22: 995-1008.
- Martín-Sánchez A, González-Pardo H, Alegre-Zurano L, Castro-Zavala A, López-Taboada I, Valverde O, Conejo NM. Early-life stress induces emotional and molecular alterations in female mice that are partially reversed by cannabidiol. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022; 115: 110508.
- Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *Lancet*, 2023; 401: 141-153.

33. Melas PA, Scherma M, Fratta W, Cifani C, Fadda P. Cannabidiol as a potential treatment for anxiety and mood disorders: Molecular targets and epigenetic insights from preclinical research. *Int J Mol Sci*, 2021; 22: 1863.
34. Moltke J, Hindocha C. Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *J Cannabis Res*, 2021; 3:5.
35. Rahimian R, Perlman K, Canonne C, Mechawar N. Targeting microglia-oligodendrocyte crosstalk in neurodegenerative and psychiatric disorders. *Drug Discov Today*, 2022; 27: 2562-2573.
36. Réus GZ, Stringari RB, Ribeiro KF, Luft T, Abelaira HM, Fries GR, Aguiar BW, Kapczinski F, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa JA, Quevedo J. Administration of cannabidiol and imipramine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the rat amygdala. *Acta Neuropsychiatr*, 2011; 23: 241-248.
37. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. *Rang y Dale Farmacología*. (ed.): Elsevier, 9e. 2020.
38. Sales AJ, Crestani CC, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect induced by Cannabidiol is dependent on brain serotonin levels. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*, 2018; 86: 255-261.
39. Sales AJ, Fogaça MV, Sartim AG, Pereira VS, Wegener G, Guimarães FS, Joca SRL. Cannabidiol Induces Rapid and Sustained Antidepressant-like effects through increased BDNF signaling and synaptogenesis in the prefrontal cortex. *Mol Neurobiol*, 2019; 56: 1070-1081.
40. Sales AJ, Guimarães FS, Joca SRL. CBD modulates DNA methylation in the prefrontal cortex and hippocampus of mice exposed to forced swim. *Behav Brain Res*, 2020; 388: 112627.
41. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex: Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res*, 2016; 303: 218-227.
42. Sartim AG, Sales AJ, Guimarães F, Joca SRL. Hippocampal mammalian target of rapamycin is implicated in stress-coping behavior induced by cannabidiol in the forced swim test. *J Psychopharmacol*, 2018; 32: 922-931.
43. Sartim AG, Marques J, Silveira KM, Gobira PH, Guimarães FS, Wegener G, Joca SR. Co-administration of cannabidiol and ketamine induces antidepressant-like effects devoid of hyperlocomotor side-effects. *Neuropharmacology*, 2021; 195: 108679.
44. Schiavon AP, Bonato JM, Milani H, Guimarães FS, Weffort de Oliveira RM. Influence of single and repeated cannabidiol administration on emotional behavior and markers of cell proliferation and neurogenesis in non-stressed mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016; 64: 27-34.
45. Shbiro L, Hen-Shoval D, Hazut N, Rapps K, Dar S, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A, Shoval G. Effects of cannabidiol in males and females in two different rat models of depression. *Physiol Behav*, 2019; 201: 59-63.
46. Shoval G, Shbiro L, Hershkovitz L, Hazut N, Zalsman G, Mechoulam R, Weller A. Prohedonic Effect of cannabidiol in a rat model of depression. *Neuropsychobiology*, 2016; 73: 123-129.
47. Silote GP, Sartim A, Sales A, Eskelund, Guimarães FS, Wegener G, Joca S. Emerging evidence for the antidepressant effect of cannabidiol and the underlying molecular mechanisms. *J Chem Neuroanat*, 2019; 98: 104-116.
48. Silote GP, Gatto MC, Eskelund A, Guimarães FS, Wegener G, Joca SRL. Strain-, sex-, and time-dependent antidepressant-like effects of cannabidiol. *Pharmaceuticals*, 2021; 14: 1269.
49. Stella, N. THC and CBD: Similarities and differences between siblings. *Neuron*, 2023; 111: 302-327.
50. Tito PAL, Bernardino TCS, Bellozi PMQ, da Silva MCM, de Miranda AS, Vieira ELM, Moreira FA, Palotás A, de Oliveira ACP, Reis HJ. Cannabidiol prevents lipopolysaccharide-induced sickness behavior and alters cytokine and neurotrophic factor levels in the brain. *Pharmacol Rep*, 2021; 73: 1680-1693.
51. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, et al. Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT2A receptors. *Science*, 2023; 379: 700-706.
52. Vickery AW, Roth S, Ernenwein T, Kennedy J, Washer P. A large Australian longitudinal cohort registry demonstrates sustained safety and efficacy of oral medicinal cannabis for at least two years. *PLoS One*, 2022; 17: e0272241.
53. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Gorczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the self-treatment of depression-exploratory study and a new phenomenon of concern for psychiatrists. *Front Psychiatry*, 2022; 13: 837946.
54. Xu C, Chang T, Du Y, Yu C, Tan X, Li X. Pharmacokinetics of oral and intravenous cannabidiol and its antidepressant-like effects in chronic mild stress mouse model. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2019; 70: 103202.
55. Yau GTY, Tai W, Arnold JC, Chan H-K., Philip, Kwok PCL. Cannabidiol for the treatment of brain disorders: Therapeutic potential and routes of administration. *Pharm Res*, 2023.
56. Zanelati TV, Biojone C, Moreira FA, Guimarães FS, Joca SRL. Antidepressant-like effects of cannabidiol in mice: possible involvement of 5-HT1A receptors. *Br J Pharmacol*, 2010; 159: 122-128.
57. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry*, 2018; 23: 801-811.