

Potenciales benéficos de Cannabidiol y Ketamina para la ansiedad y la depresión en adolescentes

León J. Nava Esparza-Carmona¹, Lucía M. Herrera-Eligio¹, Miguel Á. Varela-Pérez¹,
Bianca S. Romero-Martínez², María E. Martínez-Enríquez², Héctor Solís-Chagoyan³,
Edgar Flores-Soto²

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i7.5> Ciudad de México

Resumen

Los trastornos de ansiedad y depresión se encuentran entre los problemas de salud mental más frecuentes y en aumento entre los adolescentes. Como resultado, el uso de antidepresivos ha experimentado un notable incremento en las últimas décadas. Estos fármacos, pertenecientes a diversas clases, se emplean principalmente en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y los trastornos obsesivo-compulsivos, actuando sobre las principales vías neuroquímicas del cerebro. Un tercio de los adolescentes con depresión que reciben tratamiento permanecen con los síntomas depresivos a pesar de emplear intervenciones basadas en la evidencia, que incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y psicoterapia. Por lo tanto, existe la necesidad de explorar intervenciones adicionales para estos casos refractarios al tratamiento. En este artículo, revisamos las publicaciones recientes sobre el uso de Cannabidiol y ketamina para los trastornos psicóticos en adolescentes, dado que las opciones de tratamiento son limitadas y buscamos explorar intervenciones adicionales para estos casos refractarios al tratamiento.

Palabras clave: Ansiedad, Depresión, Cannabidiol, Ketamina, Adolescentes.

Abstract

Anxiety and depression disorders are among the most common and increasing mental health problems among adolescents. As a result, the use of antidepressants has experienced a notable increase in recent decades. These drugs, which belong to various classes, are mainly used to treat depression, anxiety, and obsessive-compulsive disorders by acting on the brain's main neurochemical pathways. One-third of adolescents with depression who receive treatment continue to experience depressive symptoms despite evidence-based interventions, including selective serotonin reuptake inhibitors and psychotherapy. Therefore, there is a need to explore additional interventions for these treatment-resistant cases. In this article, we review recent publications on the use of cannabidiol and ketamine for psychotic disorders in adolescents, given the limited treatment options and the need to explore further alternatives for treatment-refractory cases.

Keywords: Anxiety, Depression, Cannabidiol, Ketamine, Adolescents.

¹Estudiante del 2do año de la Licenciatura de Medicina, Facultad de medicina, UNAM. Ciudad de México 04510, CP, México

²Departamento de Farmacología, Facultad de medicina, UNAM. Ciudad de México 04510, CP, México

³Laboratorio de Neurobiología Cognitiva, Centro de Investigación en Ciencias Cognitivas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca 62209, CP, México

*Autor de Correspondencia. Edgar Flores Soto. Email: edgarfloressoto@yahoo.com.mx, ORCID: 0000-0003-2649-8751, ORCID: 0000-0001-5887-6177 -Bianca S Romero Martinez, ORCID: 0000-0003-0692-6931-Héctor Solís Chagoyan

Introducción

La importancia de la salud mental y el autocuidado es un tema que ha ganado mayor reconocimiento, destacando el papel fundamental de la terapia farmacológica en su tratamiento para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Aunque las investigaciones se centran en adultos, debido a restricciones legales relacionadas con el consentimiento de los padres y a los continuos cambios en la plasticidad y el desarrollo neuroanatómico, es innegable que niños, niñas y adolescentes también pueden verse afectados por estos trastornos ^(1,2).

En este contexto, se ha explorado el uso de diversas alternativas terapéuticas, entre ellas los compuestos derivados de plantas con propiedades farmacológicas relevantes. Uno de estos compuestos es el Cannabidiol (CBD), el principal compuesto no psicoactivo de Cannabis sativa, una planta utilizada históricamente con fines medicinales y recreativos. A diferencia del $\Delta 9$ -tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC), el CBD no presenta efectos psicotrópicos y ha mostrado un gran potencial terapéutico. Se ha descrito que posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias, inmunosupresoras, anticonvulsivas y antieméticas, con posibles aplicaciones en el tratamiento de trastornos como la ansiedad, el dolor crónico, enfermedades psiquiátricas, cardiovasculares e incluso el cáncer ⁽³⁾.

El CBD ejerce su acción a través del sistema endocannabinoide (SEC), el cual está conformado por los receptores CB1 y CB2, así como por enzimas y proteínas involucradas en la síntesis, transporte y degradación de endocannabinoides ⁽³⁾. Los receptores CB1 se expresan principalmente en el cerebro y tejidos periféricos, mientras que los CB2 predominan en células inmunitarias y en la regulación de citocinas inflamatorias ⁽⁴⁾. Los receptores CB1 y CB2, están estructuralmente conformados por 7 dominios transmembranales. A través de su unión a proteínas G, estos receptores inhiben la actividad de la enzima adenilato ciclasa y modula canales iónicos, como los canales de potasio activados por subunidades $\beta\gamma$ de proteínas G y canales de calcio tipo N dependientes de voltaje (Figura 1).

Además de estas vías clásicas mediadas por proteína G, los receptores cannabinoides pueden influir en la Esta compleja red de interacciones

también impacta la liberación y función de múltiples neurotransmisores, incluidos acetilcolina, dopamina, GABA, glutamato, serotonina, norepinefrina y opioides endógenos, lo que refleja la amplia implicación del sistema endocannabinoide en procesos neurofisiológicos y neuroinmunológicos ⁽⁵⁾.

Se ha sugerido que los efectos ansiolíticos y antidepresivos del CBD dependen de los receptores CB1 y 5-HT1A, aunque podrían intervenir otros mecanismos. Algunos estudios en humanos respaldan los hallazgos preclínicos y sugieren un excelente perfil de seguridad, con una mínima presencia de efectos ansiogénicos y sedantes ^(6,7). No obstante, se ha señalado una posible relación entre el consumo de cannabis y síntomas de ansiedad, aunque la evidencia no es concluyente y podría tratarse de una asociación aleatoria ⁽⁸⁾. Además del CB1R y el 5-HT1A, se ha identificado al receptor de potencial transitorio vanilloide tipo 1 (TRPV1) como otro blanco relevante en la acción ansiolítica del CBD. Este compuesto también puede modular otros sistemas de forma directa o indirecta, como el receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR γ), el receptor huérfano acoplado a proteína G 55 (GPR55), el transportador de nucleósidos equilibrativo (ENT), el transportador de adenosina, distintos canales TRP y los receptores de glicina. La interacción con estas múltiples dianas sugiere un mecanismo multifacético que subyace a los efectos ansiolíticos del CBD, en el que CB1R, 5-HT1A y TRPV1 destacan como mediadores clave ^(6,9).

Paralelamente, la ketamina ha despertado gran interés en la investigación de nuevos tratamientos para los trastornos de ansiedad y depresión. Originalmente utilizada como anestésico general de acción rápida, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para procedimientos que no requieren relajación del músculo esquelético. Se emplea como agente de inducción y como complemento de anestésicos de baja potencia ⁽¹⁰⁾. Es un anestésico disociativo con un margen de seguridad relativamente amplio, utilizado en procedimientos en adultos, pediátricos y veterinarios. Sin embargo, ha generado un creciente interés en su aplicación en adolescentes para tratar trastornos del estado de ánimo, ansiedad y suicida, especialmente en casos resistentes a otros tratamientos ⁽¹¹⁾.

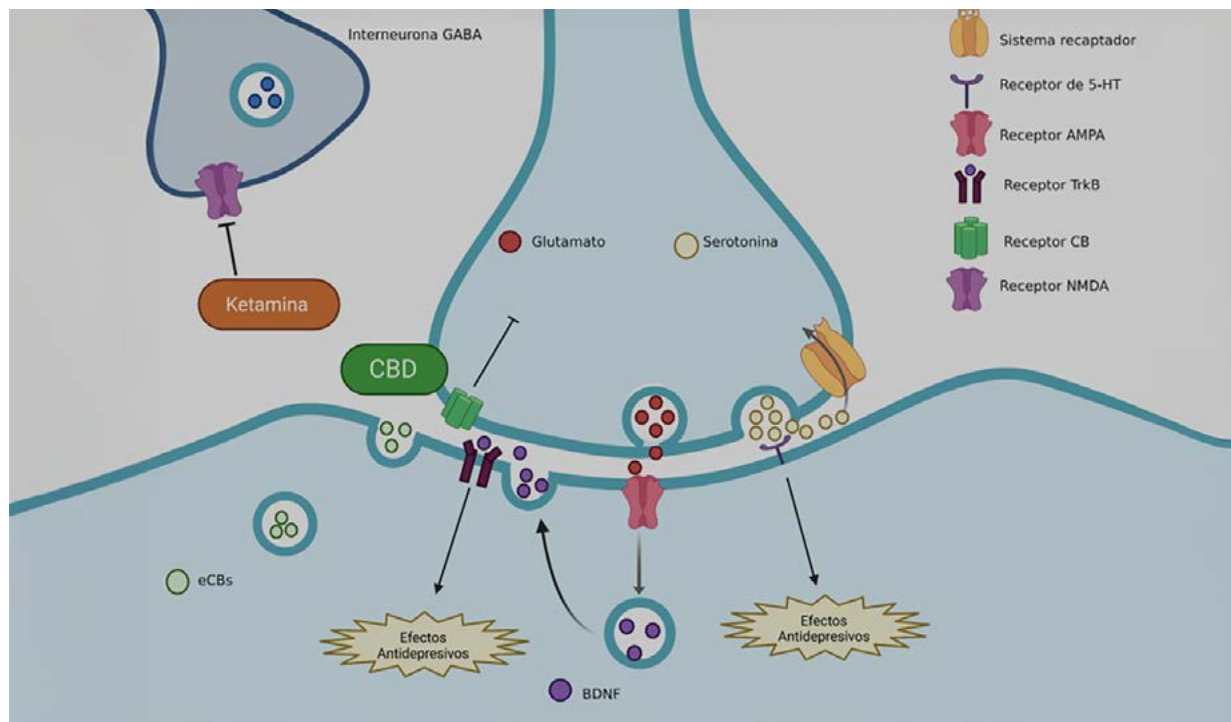


Figura 1. Mecanismos de acción de antidepresivos clásicos versus antidepresivos de acción rápida: ketamina y Cannabidiol (modificada de Ledesma-Corvi, S., 2024)⁽¹²⁾.

La ketamina actúa principalmente sobre el sistema glutamatergico, actuando como un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)⁽¹³⁾.

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar su efecto terapéutico, entre los cuales destacan los siguientes^(14,15):

(A) Hipótesis de desinhibición: Esta teoría propone que la ketamina bloquea selectivamente los receptores NMDAR presentes en las interneuronas GABAérgicas inhibitorias, lo que provoca una desinhibición de las neuronas piramidales y un aumento en la liberación de glutamato. Este glutamato liberado se une a los receptores postsinápticos del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) promoviendo la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la activación del receptor de tropomiosina (TrkB) resultando, en la estimulación de la síntesis de proteínas mediante la activación del complejo diana mecánica de la rapamicina 1 (mTORC1).

(B) Inhibición de los NMDAR extrasinápticos: Otro modelo que propone que la ketamina bloquea selectivamente los NMDAR localizados extrasinápticos, especialmente los que contienen la subunidad GluN2B. Estos receptores se activan tónicamente por bajos niveles de glutamato ambiental, regulados por el transportador de glutamato 1 ubicado en los astrocitos (GLUT-1). Su inhibición podría suprimir señales negativas que restringen la función de mTORC1, facilitando así la síntesis de proteínas asociadas con la plasticidad sináptica (Figura 1).

(C) Bloqueo de la activación espontánea de NMDAR: En este caso, se sugiere que la ketamina bloquea la neurotransmisión espontánea mediada por NMDAR, lo que resulta en la inhibición de la actividad de la quinasa del factor de elongación 2 eucariota (eEF2K), previniendo la fosforilación de su sustrato eEF2, lo que resulta en una traducción aumentada de BDNF (Figura 1).

(D) Metabolitos de la ketamina hidroxinorketamina (HNK): Esta hipótesis postula, que algunos metabolitos activos, como (2R,6R)-HNK y (2S,6S)-HNK, ejercen efectos antidepresivos independientes del bloqueo de NMDAR. Estos metabolitos favorecen la potenciación sináptica a través de la activación de los receptores AMPA, contribuyendo así al fortalecimiento de la transmisión excitatoria (Figura 1).

Estos mecanismos de acción de la ketamina no son excluyentes entre sí y pueden actuar de forma sinérgica al inducir acciones antidepresivas. En conjunto, convergen en la inducción de cambios rápidos en la plasticidad sináptica que sustentan la eficacia terapéutica de la ketamina.

Estudios en modelos animales y humanos han confirmado sus rápidos efectos antidepresivos y ansiolíticos. Su mecanismo de acción ha impulsado una nueva línea de investigación en enfermedades psiquiátricas, con un creciente volumen de datos sobre su eficacia en la depresión y los trastornos de ansiedad. Se ha demostrado que dosis únicas de ketamina pueden inducir mejoras rápidas en el estado de ánimo y efectos ansiolíticos que persisten hasta una semana después de la disminución de los principales síntomas psicóticos. No obstante, aunque la ketamina ha mostrado un perfil de seguridad favorable en dosis subanestésicas administradas de manera puntual, su seguridad en tratamientos prolongados aún no está establecida⁽¹⁶⁾.

Tanto la ketamina como el CBD han mostrado potencial en el tratamiento de padecimientos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad, mediando sus efectos a través del antagonismo de los receptores NMDA. Aunque su perfil de seguridad es alto, pueden presentarse efectos adversos como sensación de extrañeza, visión borrosa y mareos, posiblemente relacionados con la disociación que induce la ketamina. Además, existe el riesgo de dependencia con el uso crónico o en dosis elevadas⁽¹⁶⁾. A pesar de estas limitaciones, en algunos casos la ketamina puede representar una opción terapéutica crucial para salvar vidas. Sin embargo, aún quedan numerosas preguntas sobre su mecanismo de acción en el cerebro adolescente, sus efectos a largo plazo y cómo optimizar su administración, aspectos que podrían esclarecerse con investigaciones en poblaciones infantiles y adolescentes.

El objetivo de la presente revisión es obtener una comprensión más clara sobre los efectos de CBD y la ketamina en los trastornos psiquiátricos especialmente en niños y adolescentes, analizando sus mecanismos de acción, la eficacia y la seguridad, dado que las opciones de tratamiento son limitadas y se busca explorar intervenciones adicionales para casos refractarios a los tratamientos convencionales.

Definición y características de los trastornos depresivos y de ansiedad.

Los trastornos depresivos comprenden un amplio espectro de patologías tales como la distimia, el trastorno disfórico premenstrual, los relacionados al uso de sustancias o medicamentos, derivados de enfermedades médicas y el trastorno depresivo mayor. Estas patologías comparten sintomatologías características, como un estado de ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de alteraciones somáticas y cognitivas que afectan significativamente la capacidad funcional del individuo. Sin embargo, se diferencian entre sí por la duración de los síntomas, el momento en que aparecen o su posible causa ^(1,2). Los trastornos de ansiedad se caracterizan por la presencia de miedo y ansiedad excesiva, acompañada de alteraciones en el comportamiento. El miedo es una respuesta emocional ante un riesgo inminente, ya sea real o imaginaria, mientras que la ansiedad surge como una respuesta anticipada a una amenaza futura. Aunque ambas respuestas pueden coincidir, se diferencian porque el miedo está asociado a la activación autonómica para la defensa o la salida y la ansiedad se relacionan con tensión muscular, estado de alerta ante un peligro futuro y comportamientos cautelosos o evitación⁽¹⁾.

Al igual que los trastornos depresivos, los trastornos de ansiedad incluyen varias condiciones, como el trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de la ansiedad social, el trastorno de pánico, la agorafobia y el trastorno de ansiedad generalizada. Cada uno se diferencian entre sí por los factores o situaciones que inducen el miedo, la ansiedad o las conductas de evitación, así como por los procesos cognitivos asociadas a estas respuestas^(1,17).

Dentro de estas condiciones, el trastorno de ansiedad social resulta especialmente importante, ya que se caracteriza por el miedo o la ansiedad ante las interacciones sociales y aquellas situaciones en las que las personas podrían ser observados y examinados por otros. En casos graves, esto puede llevar al grado de evitar por completo las interacciones. A nivel cognitivo, predomina la preocupación

por ser evaluado negativamente, por sentirse avergonzado, humillado o rechazado, o incluso por la posibilidad de ofender a otros⁽¹⁾.

Panorama epidemiológico de la ansiedad y la depresión a nivel mundial y nacional.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calcula que aproximadamente 4% de la población mundial padece un trastorno de ansiedad. En 2019, se registraron 301 millones de personas en el mundo con este trastorno, lo que los convierte como los trastornos mentales más comunes frecuentes a nivel global ⁽¹⁸⁾. Por otro lado, se estima que el 3,8% de la población padece depresión, lo que representa aproximadamente a 280 millones de personas, siendo un 50% más prevalente en mujeres que en hombres, resulta importante considerar que este trastorno está fuertemente asociado con un incremento en los riesgos de suicidio; en realidad, cada año se registran más de 700 000 muertes por esta causa, situándose como la cuarta causa de fallecimientos entre jóvenes de 15 a 29 años⁽¹⁹⁾. Estas cifras son especialmente relevantes en México, donde el 7.6% de los adolescentes han pensado en el suicidio alguna vez en la vida, con una mayor prevalencia en mujeres (10.2%) en comparación con los hombres (5.1%). La incidencia de los pensamientos suicida varía, reportando un 10.5% de los adolescentes que los experimentan “siempre o muy frecuentemente”, un 8.4% “casi siempre”, un 38.7% “algunas veces” y un 41.9% “rara vez”⁽²⁰⁾.

En cuanto a los intentos de suicidio, se estima que el 6.5% de los adolescentes han intentado suicidarse al menos una vez en la vida, observándose una mayor prevalencia en mujeres (10.1%) que en hombres (3%), estimándose el 1.4% en este último grupo. Comparado con datos previos, la prevalencia de intentos de suicidio en adolescentes ha aumentado en más del 600% desde 2006, cuando era del 1.1%. Además, los trastornos de ansiedad y depresión afectan significativamente a la población adolescente, lo cual se refleja afectando su rendimiento académico, las relaciones interpersonales y su calidad de vida ⁽²⁰⁾.

Características clínicas del trastorno depresivo mayor y la ansiedad social.

El trastorno depresivo mayor, acorde con lo establecido por el DSM-5⁽¹⁾, es el ejemplo paradigmático dentro de los trastornos depresivos. Se caracteriza por episodios claramente determinados, con una duración mínima de dos semanas, los cuales implican cambios claros en el estado de ánimo (afecto), la forma de pensar (cognitivo) y las funciones neurovegetativas. Además, pueden ocurrir períodos de remisiones interepisódicas. Entre los signos y síntomas pueden ser: **1)** Un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día (en niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable), **2)** Falta de interés o placer por casi todas las actividades, **3)** Pérdida o aumento de peso, **4)** Disminución o aumento del apetito, **5)** Insomnio o hipersomnía, **6)** Sentimiento de inutilidad o culpabilidad, **7)** Falta de concentración y **8)** Pensamientos de muerte recurrentes, etc. ^(1,2).

Estos síntomas afectan de manera importante aspectos claves en la vida, como las relaciones sociales, el rendimiento en el trabajo o en la escuela y en general, la calidad de vida de las personas. Además, no se le puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o a otro padecimiento médico.

Con respecto al trastorno de ansiedad social, en el DSM-5⁽¹⁾, se pueden identificar algunas conductas características, tales como:

- Experimentar miedo o ansiedad en una o más situaciones sociales donde se teme ser evaluado por otros.
- Miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que podrían ser malinterpretados.
- Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad e incluso se evitan.
- Manifestar respuestas de miedo o ansiedad que son desproporcionadas en relación con la amenaza real que presenta la situación y considerando el contexto sociocultural.

- En caso en que exista otra enfermedad o condición (como obesidad o desfiguración por quemaduras o lesiones) el miedo, la ansiedad o la evitación deben ser claramente independientes o excesivos relacionados al estado.

Manifestaciones del trastorno depresivo y de ansiedad en niños, adolescentes y adultos.

Como se establece en el DSM-5 (2013), el riesgo principal del trastorno depresivo mayor se caracteriza principalmente por la presencia de al menos dos semanas de ánimo deprimido o pérdida de interés y placer en casi todas las actividades. Sin embargo, en niños y adolescentes, es más frecuente y suele aparecer un estado de ánimo irritable o mal humor en lugar de intensa tristeza. En el caso de los infantes, un aumento de peso que no corresponde con su desarrollo normal se considera un criterio de diagnóstico adicional.

Además, se encuentra otra diferencia relevante como la dificultad de concentración, ya que en la etapa escolar puede manifestarse con una caída repentina de las calificaciones. Por otro lado, es interesante hacer notar que la hipersomnia y la hiperfagia son más frecuentes en los sujetos jóvenes. Aunque el trastorno depresivo mayor puede aparecer en cualquier edad, su incidencia tiende a aumentar considerablemente al desarrollarse durante la pubertad ^(1,2).

En el caso del trastorno de ansiedad social, particularmente en los niños, el miedo o la ansiedad suelen aparecer durante las reuniones con sus compañeros de la misma edad, no sólo con adultos. También es importante destacar que el miedo en los niños más pequeños, este temor puede expresarse a través de conductas como el llanto, tener rabietas, inmovilidad, aferramiento, encogerse o incluso no poder hablar. Por su parte, los adolescentes manifiestan un patrón más amplio de miedos y comportamientos de evitación, incluidas las citas amorosas, en comparación con los niños pequeños. Es raro que este trastorno se presente por primera vez en la edad adulta ^(1,17).

Tratamientos tradicionales y emergentes en la depresión y la ansiedad.

Actualmente, el manejo farmacológico del trastorno depresivo mayor se fundamenta el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), debido a su eficacia comprobada, los escasos efectos adversos y su seguridad en caso de sobredosificación. Entre los medicamentos, la fluoxetina se destaca como el más utilizado y estudiado. Este fármaco fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión en niños a partir de 8 años, ya que el estudio TADS demostró que su efectividad es superior a la de los placebos e incluso a la de las intervenciones de terapia cognitivo-conductual ^(21,22).

Por otro lado, en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizado en niños y adolescentes, la estrategia terapéutica más efectiva combina la terapia cognitivo-conductual (TCC), que utiliza técnicas de exposición y se enfoca en educar tanto al paciente como a su familia juntos con el uso ISRS ^(17,23). Se ha demostrado que estos medicamentos son seguros y eficaces en los niños y adolescentes; mientras que la eficacia y la seguridad de otros fármacos utilizados en el tratamiento de ansiedad en estos grupos de edad no está completamente establecida y aún requieren mayor investigación. Este enfoque combinado no solo mejora la respuesta al tratamiento, sino que también eleva la calidad de vida de los pacientes ^(17,19). La investigación sigue avanzando, buscando nuevas alternativas y combinaciones terapéuticas, lo que demuestra el compromiso de la comunidad científica por mejorar los resultados en el tratamiento de la depresión y la ansiedad en niños, adolescentes y adultos. Aunque las terapias convencionales, como los ISRS y TCC, han mostrado eficacia, se estima que hasta el 40% de los pacientes no responden de manera adecuada a estos métodos ^(17,24). En este contexto, han surgido nuevos tratamientos alternativos y se están investigando opciones como la ketamina y el CBD. Estos fármacos de acción rápida podrían constituir enfoques innovadores y prometedores para tratar

tanto la depresión como la ansiedad, complementando e incluso ofreciendo alternativas frente a los tratamientos convencionales.

En cuanto a la ketamina, su función como antagonista del receptor NMDA, le permite bloquear a la activación de estos los receptores, lo que favorece la liberación de glutamato y activa la vía mTOR, promoviendo la sinaptogénesis y la plasticidad neuronal⁽²⁵⁾. Este mecanismo le confiere efectos antidepresivos rápidos a través de la modulación de la plasticidad sináptica, lo que la convierte en una opción prometedora para abordar la ideación suicida aguda⁽¹¹⁾.

Cabe mencionar que su enantiómero ha sido aprobado para el tratamiento de la depresión resistente en adultos y actualmente se encuentra en evaluación para adolescentes⁽¹²⁾. Se ha reportado que tanto la ketamina intravenosa como la esketamina intranasal mejoran los síntomas depresivos y reducen la ideación suicida. No obstante, es importante mencionar que su eficacia en adolescentes es variable, lo que sugiere la necesidad de estudios adicionales. Además, estos tratamientos pueden producir reacciones adversas como disociación transitoria, náuseas, vómito y elevación de la presión arterial⁽¹²⁾.

Otra de las propuestas a considerar es el uso del CBD, el cual actúa modulando el sistema endocannabinoide, así como los receptores de serotonina (5-HT_{1A}) y del receptor potencial transitorio vanilloide 1 (TRPV1). Esto le otorga un potencial ansiolítico y antidepresivo equivalente a los ISRS, desempeñando un papel importante en la respuesta al estrés y en la regulación emocional. Se han reportado efectos positivos en trastorno de ansiedad generalizada (GAD), trastorno de ansiedad social (SAD) y trastorno de estrés postraumático (PTSD)⁽²⁴⁾.

Tabla 1. Comparación de eficacia clínica y perfil de seguridad del Cannabidiol y la ketamina en adolescentes con ansiedad y depresión resistentes a tratamiento.

Resumen de los tratamientos con Cannabidiol y Ketamina en adolescentes					
Tratamiento	Dosis y vía	Duración	Reducción de síntomas (%)	Efectos secundarios	Referencias
Bajas Dosis de CBD	300 mg/día oral	4 semanas	65%	5% (somnolencia, náuseas)	(19)
Altas Dosis de CBD	800 mg/día oral	12 semanas	70%	15% (somnolencia, náuseas, Rash)	(19)
Ketamina	0.5 mg/kg IV	Agudo (1 sola toma)	75%	10% (visión borrosa, disociación)	(9)

Discusion

El CBD como la ketamina han demostrado resultados prometedores en el tratamiento de la ansiedad y la depresión, especialmente en población adolescente. Su relevancia terapéutica se acentúa al considerar que, durante la adolescencia, el cerebro atraviesa importantes transformaciones estructurales y funcionales, lo que puede modificar la respuesta a diversas intervenciones farmacológicas. En este sentido, el CBD actúa sobre el sistema endocannabinoide, el cual desempeña un papel crucial en la regulación emocional y el desarrollo neurobiológico durante la adolescencia. Esto sugiere que sus efectos no solo poseen relevancia clínica, sino también pertinencia fisiológica para este grupo etario. Por su parte, la ketamina destaca como una opción terapéutica relevante, debido a su capacidad para generar modificaciones rápidas en la conectividad neuronal, lo que podría traducirse en beneficios clínicos significativos, particularmente en pacientes con cuadros severos o resistentes a tratamientos convencionales. En conjunto, ambas opciones farmacológicas representan enfoques terapéuticos innovadores, cuyas propiedades farmacodinámicas se alinean con las particularidades neurobiológicas propias de la adolescencia. Es un hecho que existen diferencias clave en sus mecanismos de acción y aplicaciones clínicas. La ketamina se distingue por su efecto rápido y podría ser de utilidad en casos de ideación suicida aguda, mientras que el CBD presenta un perfil más seguro a largo plazo con menores efectos adversos. Sin embargo, es necesario realizar más estudios para establecer protocolos de dosificación óptimos, evaluar su seguridad en poblaciones más amplias y determinar su eficacia cuando se usa en combinación con otros tratamientos. Los avances en la investigación de estos fármacos abren la posibilidad de estrategias terapéuticas más personalizadas y efectivas para abordar la ansiedad y la depresión en adolescentes.

Contribuciones de los autores:

Todos los autores participaron activamente en la elaboración de este trabajo, revisaron y aprobaron la versión final del documento.

Declaración de consentimiento informado:

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en este estudio.

Conflicto de intereses:

Todos los autores han leído este trabajo y están de acuerdo con el mismo. Ninguno de los autores tenemos ningún conflicto de interés que declarar.

Agradecimiento::

Dora Nelly Martínez Aguirre por el soporte técnico y administrativo.

Referencias

1. A Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5a ed. 2013.
2. Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen PS, Stein REK, Laraque D, Levitt A, et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice Preparation, Identification, Assessment, and Initial Management. *Pediatrics* 2018;141(3):e20174081.
3. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2006; 58(3):389-462.
4. Britch SC, Babalonis S, Walsh SL. Cannabidiol: pharmacology and therapeutic targets. *Psychopharmacology* 2021; 238(1):9-28.
5. Niesink RJM, Van Laar MW. Does Cannabidiol Protect Against Adverse Psychological Effects of THC? *Front Psychiatry* 2013; 4:130.
6. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics* 2015;12(4):825-836.
7. Sartim AG, Guimarães FS, Joca SR. Antidepressant-like effect of cannabidiol injection into the ventral medial prefrontal cortex-Possible involvement of 5-HT1A and CB1 receptors. *Behav Brain Res* 2016; 303:218-27.
8. Kedzior KK, Laeber LT. A positive association between anxiety disorders and cannabis use or cannabis use disorders in the general population- a meta-analysis of 31 studies. *BMC Psychiatry* 2014; 14(1):136.
9. Campos AC, Moreira FA, Gomes FV, Del Bel EA, Guimarães FS. Multiple mechanisms involved in the large-spectrum therapeutic potential of cannabidiol in psychiatric disorders. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367(1607):3364-78.
10. Li L, Vlisides PE. Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 612.
11. Bruton AM, Wesemann DG, Machingo TA, Majak G, Johnstone JM, Marshall RD. Ketamine for mood disorders, anxiety, and suicidality in children and adolescents: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2025; 34(1):141-157.
12. Ledesma-Corvi S, Jornet-Plaza J, Gálvez-Melero L, García-Fuster MJ. Novel rapid treatment options for adolescent depression. *Pharmacol Res* 2024; 201:107085.
13. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990; 185(1):1-10.
14. Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2024; 49(1):41-50.
15. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry* 2018; 23(4):801-811.
16. Tully JL, Dahlén AD, Haggarty CJ, Schiöth HB, Brooks S. Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88(10):4412-4426.
17. Walter HJ, Bukstein OG, Abright AR, Keable H, Ramtekkar U, Ripperger-Suhler J, Rockhill C. Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020; 59(10):1107-1124.
18. World Health Organization. Trastornos de ansiedad. 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>.

19. World Health Organization. Depresión. 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
20. Valdez-Santiago R, Villalobos Hernández A, Arenas-Monreal L, Benjet C, Vázquez García A. Conducta suicida en México: análisis comparativo entre población adolescente y adulta. *Salud Publica Mex* 2023;65:s110-s116.
21. Zhou X, Teng T, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2020; 7(7):581-601.
22. Cheung AH, Zuckerbrot RA, Jensen PS, Laraque D, Stein REK, Levitt A, et al. Guidelines for Adolescent Depression in Primary Care (GLAD-PC): Part II. Treatment and Ongoing Management. *Pediatrics* 2018; 141(3):e20174082.
23. Flores-Ramirez FJ, Themann A, Sierra-Fonseca JA, et al. Adolescent fluoxetine treatment mediates a persistent anxiety-like outcome in female C57BL/6 mice that is ameliorated by fluoxetine re-exposure in adulthood. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7758.
24. Han K, Wang JY, Wang PY, Peng YC. Therapeutic potential of cannabidiol (CBD) in anxiety disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res* 2024; 339:116049.
25. Wolfson PE, Andries J, Ahlers D, Whippo M. Ketamine-assisted psychotherapy in adolescents with multiple psychiatric diagnoses. *Front Psychiatry* 2023;14:1141988.
26. Baek JJ, Hasassri E. Ketamine for Adolescent Depression: An Overview and Considerations for Future Directions. *Am J Psychiatry Resid J*. 2022; 17(4):2-4.