



CANNABIDIOL (CBD) Y EL ATLETA: AFIRMACIONES, EVIDENCIAS, PREVALENCIA Y ASPECTOS DE SEGURIDAD

Graeme L. Closel Scott H. Gilmanl Andreas M. Kasper I Instituto de Investigación en Ciencias del Deporte y el Ejercicio, Universidad John Moores de Liverpool, Reino Unido

PUNTOS CLAVE

- El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide no psicotrópico que se encuentra en la planta de cannabis.
- El CBD ya no está prohibido por la Agencia Mundial Antidopaje; sin embargo, todos los demás cannabinoides permanecen en la lista de prohibidos.
- El estatus legal del CBD es complicado y varía de un país a otro. En los Estados Unidos se complica aún más por las diferentes leyes estatales. Por lo tanto, los atletas y entrenadores deben conocer la legalidad específica del CBD de su país (y estado).
- Los beneficios del CBD se han informado tanto de forma anecdótica como en las publicaciones científicas, con afirmaciones de propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas y neuroprotectoras, aunque aún no se han realizado estudios en poblaciones atléticas.
- Muchos atletas se han suplementado previa o actualmente con productos de CBD.
- Los datos de seguridad del CBD están incompletos y existen toxicidades conocidas a niveles farmacéuticos. Sin embargo, el uso recreativo anecdótico parece sugerir un bajo riesgo de efectos secundarios, pero esto no se ha probado en estudios bien controlados. Además, sigue existiendo un riesgo significativo de dopaje inadvertido a través de la presencia de tetrahidrocannabinol (THC) u otros cannabinoides en los suplementos de CBD.
- Los atletas deben evitar el uso de CBD y esperar a que se realicen más investigaciones sobre la eficacia y seguridad de la suplementación.

INTRODUCCIÓN

Los remedios nutracéuticos y herbales han prevalecido en muchas culturas durante cientos de años. La planta de cannabis se ha utilizado específicamente para el tratamiento de dolencias y en la búsqueda de alivio del dolor. Esta planta contiene más de 140 cannabinoides, siendo los más notables el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (comúnmente conocido como THC) y el cannabidiol (comúnmente conocido como CBD) (McCartney et al., 2020). El THC ha sido identificado como el principal cannabinoide responsable del efecto psicotrópico del cannabis y, por lo tanto, se encuentra en altas concentraciones en *indica/marihuana* (> 0,3%) y bajas concentraciones en *sativa/hemp* (<0,3%). El CBD se ha citado como un componente no tóxico de la planta de cannabis con valor terapéutico potencial (White, 2019).

En la última década, el concentrado de CBD ha comenzado a convertirse en un suplemento ampliamente investigado para el tratamiento de enfermedades, señalado por proporcionar propiedades antioxidantes, analgésicas antiinflamatorias y neuroprotectoras, tanto en entornos deportivos como clínicos (revisado en McCartney et al., 2020). Dentro del ámbito del deporte de élite, la evidencia sugiere que el uso de CBD ha aumentado exponencialmente (Docter et al., 2020; Kasper et al., 2020) lo que probablemente se deba tanto a su eliminación de la lista de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por sus siglas en inglés) (WADA, 2018) junto con el panorama legal en evolución.

Sin embargo, el panorama legal es complicado y varía de un país a otro y dentro de los Estados Unidos (E.U.A.) es diferente de un estado a otro. En el Reino Unido, el CBD actualmente es legal para venderse como suplemento siempre que el CBD provenga del hemp, que el producto final contenga <1 mg de THC y que no se realicen afirmaciones médicas sobre su utilidad. El Reino Unido también ha decidido clasificar el CBD como un "alimento novedoso", lo que significa que las empresas que deseen continuar vendiendo CBD deberán haber

presentado y validado su "solicitud de alimentos nuevos" antes del 31 de marzo de 2021. Mientras tanto, en los E.U.A., el proyecto de ley denominado "The Farm Bill", o Ley Agrícola, se convirtió en ley en 2018 y eliminó el Hemp (definido como cannabis y derivados del cannabis con no más de 0.3% de THC en peso seco) de la definición de marihuana en la Ley de Sustancias Controladas. Si bien la Ley Agrícola abrió el comercio potencial para el hemp y sus componentes, según la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos de los E.U.A. (Ley FD&C), el CBD y los productos que contienen CBD no se pueden comercializar ni vender como suplementos dietéticos o alimentos. Esto se debe a que, según la Ley FD&C, es ilegal introducir en el comercio interestatal un producto que contenga o incluya una sustancia que es un ingrediente activo en un producto farmacéutico aprobado (por ej., Epidiolex®, un medicamento de venta con receta compuesto de aislado de CBD) o una sustancia para la cual se han iniciado investigaciones clínicas públicas importantes. Si bien la Administración de Alimentos y Medicamentos tiene autoridad para hacer cumplir la ley en virtud de la Ley FD&C, hasta la fecha, solo ha emitido cartas de advertencia a las empresas que realizan afirmaciones de prevención o tratamiento de enfermedades. Las leyes estatales de E.U.A. pueden diferir de las leyes federales, pero las leyes federales pueden prevalecer y controlar, especialmente cuando está involucrado el comercio interestatal. Por lo tanto, es crucial que los atletas y entrenadores sean plenamente conscientes de la legislación específica del país y del estado antes de siquiera considerar el uso potencial del CBD en el deporte.

Dados los beneficios terapéuticos asociados con el CBD, especialmente en relación con el manejo del dolor, y los cambios legislativos relativamente recientes en el deporte, es importante que los atletas y practicantes aprecien las afirmaciones actuales, la evidencia, la prevalencia y las preocupaciones de seguridad que rodean esta intervención a base de hierbas. Por lo tanto, los objetivos de este artículo de *Sports Science Exchange* son: 1) proporcionar una descripción general del sistema endocannabinoide (SEC); 2)

acoplados a proteína G, glicina, opioides y receptores activados por proliferadores de peroxisomas, junto con varios canales iónicos y enzimas (Ibeas Bih et al., 2015).

Las vías moleculares y sitios de acción precisos del CBD, así como los efectos mecanicistas completos del THC, el CBD y otros cannabinoides menos conocidos *in vivo* aún no se han establecido por completo. De hecho, se ha sugerido un posible "efecto séquito" sinérgico por el cual otros cannabinoides pueden causar efectos adicionales (Russo, 2019), como en pacientes con fibromialgia que sufren dolor crónico (van de Donk et al., 2019). El efecto de alivio del dolor percibido se demostró en productos que contienen CBD y THC en lugar de solo CBD y, por lo tanto, es importante determinar los beneficios particulares *in vivo* del CBD. El potencial terapéutico de los cannabinoides en un contexto deportivo es emocionante dada la capacidad de interactuar con el propio sistema endocannabinoide del cuerpo.

AFIRMACIONES Y EVIDENCIAS

Dolor

En el entorno deportivo de élite donde los atletas deben entrenar y competir con regularidad, la capacidad física y, por lo tanto, el rendimiento, pueden depender en parte de la capacidad del atleta para completar múltiples series de ejercicio que lastiman sus músculos. En consecuencia, los síntomas del daño muscular inducido por el ejercicio son comunes, incluyendo dolor, molestias e inflamación (Owens et al., 2019). Se ha demostrado que la nutrición es un medio que atenúa el daño muscular agudo, con estrategias nutricionales comunes que incluyen el suministro de proteínas adicionales, aminoácidos, polifenoles, ácidos grasos omega-3, monohidrato de creatina y vitaminas C, D y E (revisado en Owens et al., 2019). Estas estrategias a menudo tienen como objetivo la reducción de la inflamación como un medio para recuperar la función muscular; sin embargo, los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) también se toman regularmente en entornos deportivos para el manejo del dolor (Tsitsimpikou et al., 2009). Si bien se ha informado que la prescripción a corto plazo de estos analgésicos es segura (Morelli et al., 2017), cuando se toman de forma crónica, los opiáceos como el tramadol y los AINE como el ibuprofeno pueden causar náuseas, dolores de cabeza, estreñimiento, trastornos del sueño, trastornos gástricos, ulceración gástrica y daño renal (Bertolini et al., 2001), además de aumentar el riesgo de sangrado y hemorragia intracraneal después de un traumatismo craneoencefálico menor (Sakr y Wilson, 2005).

Por lo tanto, no es sorprendente que los atletas estén comenzando a explorar terapias alternativas para aliviar el dolor, una de las cuales es el CBD. A pesar de la justificación mecanicista, actualmente hay evidencia limitada que sugiere que la suplementación con CBD tiene efectos antiinflamatorios *in vivo* (Naftali et al., 2017), y gran parte de la investigación actual utiliza modelos pre-clínicos *in vitro* (Burstein, 2015). Además, la mayoría de los estudios que investigan los efectos del CBD sobre el dolor se han completado en modelos animales (Casey et al., 2017). Así, los hallazgos de estos estudios son prometedores, con la sugerencia de que una dosis coadministrada de CBD y THC puede reducir la alodinia asociada con el dolor neuropático en ratones C57BL/6 (Casey et al., 2017). Dadas las limitaciones actuales de

las publicaciones científicas y la falta de evidencia en humanos, es demasiado pronto para apoyar el uso de CBD como alternativa a los analgésicos estándar en atletas. Se necesitan estudios sobre los posibles efectos benéficos del CBD en el dolor muscular relacionado con el deporte, incluidos estudios para establecer una dosis eficaz. Más importante aún, dada la escasez de datos de seguridad controlados en dosis subclínicas, se desconoce si la suplementación crónica con CBD es segura y si existen interacciones fármaco-fármaco, si existen subpoblaciones sensibles y si las dosis efectivas se superponen con las conocidas por causar toxicidades clínicas a niveles más altos.

Sueño

La calidad y cantidad adecuada de sueño son vitales para que los seres humanos tengan una función diaria normal y se recuperen después del ejercicio. La falta de sueño produce alteraciones de los procesos psicológicos (cognición y bienestar) y fisiológicos (crecimiento y reparación de células, metabolismo de la glucosa y respuesta inmune) (Walsh et al., 2020). De hecho, la interrupción del sueño es aparentemente común dentro de las poblaciones atléticas, específicamente alrededor de la competencia, caracterizada por <7 horas de sueño, insatisfacción con el sueño, sueño no reparador, retardo prolongado del inicio del sueño, así como somnolencia y fatiga durante el día, siendo esto más prevalente en los atletas que en la población general (Walsh et al., 2020). A pesar de que un estudio de caso sugiere que la suplementación con CBD (25-160 mg/día) puede mejorar la calidad del sueño percibida y los trastornos alterados del sueño (Chagas et al., 2014), un estudio doble ciego controlado con placebo ha sugerido que no es beneficioso e incluso los efectos del CBD sobre el sueño son negativos (Linares et al., 2018). En conjunto, la evidencia que rodea la eficacia de la suplementación con CBD sobre el sueño es, en el mejor de los casos, equívoca (McCartney et al., 2020). Por lo tanto, no se sugiere su uso hasta que exista un volumen sustancial de evidencia específica en el deporte para confirmar su eficacia. Los estudios futuros deberían reclutar personas físicamente activas para desarrollar una comprensión sólida de los efectos de la suplementación con CBD sobre la calidad del sueño.

Ansiedad

El estrés inducido por la competencia se ha asociado tanto directa como indirectamente con un pobre rendimiento deportivo debido a sobreexcitación, disminución del apetito (consumo deficiente de energía) y pérdida del sueño (Craft et al., 2003). McCartney y colaboradores (2020) revisaron la investigación disponible sobre el efecto del CBD en la ansiedad subjetiva en individuos saludables e individuos con ansiedad social, y encontraron que el CBD tuvo poca influencia sobre los niveles de ansiedad en condiciones de poco estrés. Sin embargo, encontraron que en los estudios en los que se investigaba la suplementación con CBD (300-600 mg/día) durante condiciones que inducen estrés, tanto en individuos saludables como en individuos con ansiedad social, tuvieron resultados equívocos. Estos datos sugieren un potencial del CBD de tener efectos ansiolíticos durante situaciones estresantes aunque esto necesita explorarse más en situaciones deportivas.

Conmoción cerebral

Una lesión cerebral traumática leve (como una conmoción cerebral) puede ocurrir al entrenar o competir en deportes de contacto y sin contacto, generalmente causada por un golpe en la cabeza o sacudidas violentas, como en una colisión de vehículo motorizado, la detención a través de un bloqueo y contacto físico en deportes de combate. Esta lesión produce cambios perjudiciales en los neuroquímicos junto con distintos síntomas físicos y neurológicos como dolores de cabeza, mareos, náuseas, dificultad para equilibrar, mala coordinación motora, desorientación y comportamientos ansiosos, agresivos y depresivos. Hasta la fecha, solo un estudio ha investigado directamente los efectos de la suplementación con CBD en el tratamiento de la lesión cerebral traumática, y esto fue en ratones (1,5 mg/kg de masa corporal, o ~3 µg/día, lo que equivale aproximadamente a ~0,85 mg/kg o 51 mg/día en humanos). Se informó que el CBD atenuó los cambios en los comportamientos neurológicos junto con los cambios bioquímicos que generalmente se observan durante el daño posterior al cerebro, potencialmente a través de una disminución de la inflamación, el estrés oxidativo y la excitotoxicidad (Belardo et al., 2019). Los mecanismos exactos por los cuales el CBD puede actuar como agente neuroprotector no se comprenden completamente, y es necesario trabajar mucho en este campo. Dados los múltiples riesgos para la salud asociados con la conmoción cerebral en los atletas, junto con estos posibles efectos neuroprotectores en una dosis equivalente razonable para humanos, es vital que las investigaciones futuras estudien los efectos de la suplementación con CBD en humanos, particularmente aquellos en riesgo de lesión cerebral a través del deporte.

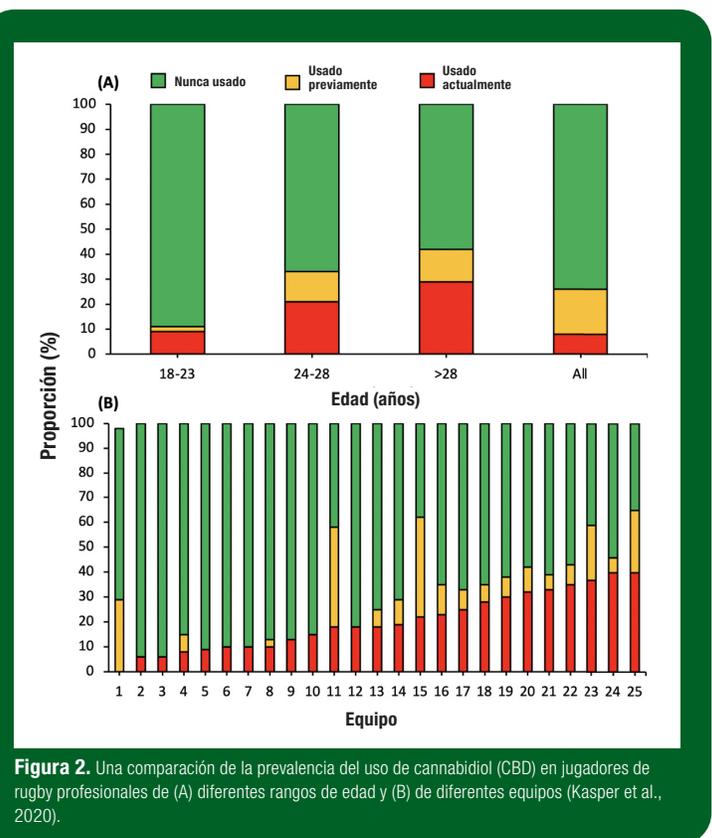
PREVALENCIA DEL USO DE CBD EN LOS DEPORTES

A pesar de los informes generalizados sobre el uso de CBD por parte de los atletas en los principales medios de comunicación y que varios órganos rectores de deportes de alto perfil, atletas de deportes individuales y de equipo ahora están patrocinados por los fabricantes de CBD, todavía faltan datos publicados sobre la magnitud del uso de CBD en el deporte profesional. Recientemente, reclutamos a más de 500 jugadores de rugby profesional en Europa para completar una encuesta anónima sobre la prevalencia del uso de CBD y las razones por las que algunos atletas lo empleaban (Kasper et al., 2020). A pesar de que la mayoría de los equipos de rugby desaconsejan el uso de CBD (debido a los riesgos de dopaje inadvertidos y la falta de datos sobre su eficacia), más del 25% de los jugadores habían usado CBD anteriormente o lo empleaban en la actualidad (Kasper et al., 2020). Además, en los jugadores mayores (>28 años), casi el 40% tenía o continúa usando CBD por las principales razones citadas, incluido el alivio/recuperación del dolor y la mejora de la calidad del sueño (Figura 2A). De manera alarmante, los jugadores de este estudio informaron que la principal fuente de información sobre el CBD era internet (73%) o un compañero de equipo (61%), y solo el 16% y el 4% obtenían información del nutricionista del equipo u otro miembro del personal, respectivamente (Kasper et al., 2020). Esta poca confianza en el nutricionista del equipo podría deberse a que la mayoría de los clubes y órganos rectores desaconsejan el uso de CBD y, como consecuencia, los jugadores no se sienten cómodos para discutir el uso potencial de CBD con miembros del personal interno. Esta es quizás la razón

por la que algunos equipos informaron una prevalencia de uso de hasta el 60%, lo que puede reflejar que un individuo influyente dentro de ese equipo promueve su uso (Figura 2B). Tomados en conjunto, estos datos sugieren que muchos atletas pueden estar dispuestos a aceptar los riesgos asociados con el CBD en un intento por acelerar la recuperación y / o mejorar el sueño, mientras que simultáneamente disminuyen el uso de medicamentos analgésicos estándar que pueden ser adictivos y tener efectos secundarios graves. Un mensaje clave de esta investigación es que el personal de apoyo a los atletas debe crear entornos en los que ellos se sientan cómodos para discutir el uso de CBD con personal calificado en lugar de depender de internet y/o de otros miembros del equipo para obtener su información.

ASPECTOS DE SEGURIDAD

Si bien el uso de CBD continúa aumentando, sigue habiendo una escasez de estudios de seguridad bien controlados, particularmente en dosis relevantes para uso recreativo o para automedicación. La mayoría de los datos de seguridad de dominio público provienen de estudios preclínicos y clínicos completados para investigar un producto farmacéutico de CBD, Epidiolex. Si bien el conjunto de datos de Epidiolex destaca una serie de aspectos de seguridad, es importante reconocer que las dosis en un contexto farmacéutico suelen ser mucho más altas que las que se usan de forma recreativa o mediante la automedicación. Esto por sí solo no significa que estas dosis hayan sido evaluadas y consideradas seguras, sino que todavía se necesita investigación para conciliar los aspectos de seguridad observados en dosis farmacéuticas altas en relación con la falta de conocimiento sobre la seguridad en dosis recreativas más bajas.



Riesgos de violación de las reglas antidopaje

A pesar de que el CBD se eliminó de la lista de prohibiciones de la Agencia Mundial Antidopaje (WADA, por sus siglas en inglés) en 2018, el uso de CBD todavía representa un riesgo significativo para los atletas debido a la posibilidad de que el THC y otros cannabinoides prohibidos estén presentes en cantidades suficientes para producir una muestra de orina mayor que el umbral actual permitido. Es importante recordar que el THC está prohibido a un nivel determinado, lo que significa que cualquier resultado analítico >150 ng/ml en la orina constituye una violación de las normas antidopaje (VNAD) (Mareck et al., 2020; WADA, 2018). Muchos productos de CBD ahora indican 0% de THC en la etiqueta, pero se debe enfatizar que todos los cannabinoides, excepto el CBD, siguen estando prohibidos por la WADA y, por lo tanto, los atletas deben estar seguros de que el producto de CBD no solo es libre de THC, sino que también está libre de todos los demás cannabinoides. Se podría argumentar que los cannabinoides distintos del THC presentan un riesgo más grave dado que estos no están prohibidos a un nivel determinado y, técnicamente, cualquier concentración en la orina podría resultar en una VNAD. Esto es especialmente preocupante para los atletas que usan productos de CBD de espectro completo, que probablemente contienen algo de THC junto con otros cannabinoides menores. Lo que es de mayor preocupación es que recientemente se reportó que solo el 15% de un grupo de productos disponibles comercialmente en los E.U.A. estaban por debajo del límite máximo de THC $<0.3\%$ (Gurley et al., 2020). De hecho, después de un período de suplementación de 4 semanas de CBD (30 mg/día) con una concentración informada <1 mg de THC, las concentraciones urinarias del metabolito THC-COOH

fueron detectadas en el 50% de los participantes (Dahlgren et al., 2020). Esta incertidumbre de las concentraciones de cannabinoides en los productos comerciales preocupa tanto a los nutricionistas como a los atletas y representa un riesgo grave de VNAD. Además, dado que las tasas de contaminación de suplementos que podrían resultar en una VNAD se han reportado tan altas como 12-58% (Martínez-Sanz et al., 2017), y las pruebas de lotes de productos que contienen THC son limitadas, existe un verdadero riesgo de dopaje inadvertido para los deportistas. Por último, hay reportes de que el ejercicio (Wong et al., 2013) o el ayuno (Gunasekaran, et al., 2009) pueden provocar la liberación de THC almacenado en el tejido adiposo de los consumidores de cannabis, lo que origina una reintoxicación. Todavía se desconoce si dosis muy pequeñas de THC, quizás las que se encuentran en los suplementos típicos de CBD, pueden acumularse en los atletas y, en consecuencia, aumentar a una concentración que representaría un riesgo de VNAD después del ejercicio o el ayuno. Todas estas preguntas deben explorarse completamente antes de recomendar el uso de CBD a los atletas. Una posible alternativa al CBD de origen vegetal que reduciría el riesgo de un VNAD de otros cannabinoides es el uso de productos de CBD sintético que se están volviendo cada vez más populares. Sin embargo, la investigación sobre estos productos de CBD es incluso más escasa que el CBD de origen vegetal y, dado el posible efecto sinérgico de los componentes del cannabis, será necesario realizar estudios sobre la eficacia, la seguridad y las dosis óptimas de los productos de CBD sintético antes de que los atletas los consideren. La solución a las preocupaciones antidopaje puede recaer en las autoridades responsables de los controles. Desde que la WADA eliminó el CBD de la lista prohibida, pero dejó todos los demás cannabinoides como sustancias prohibidas,

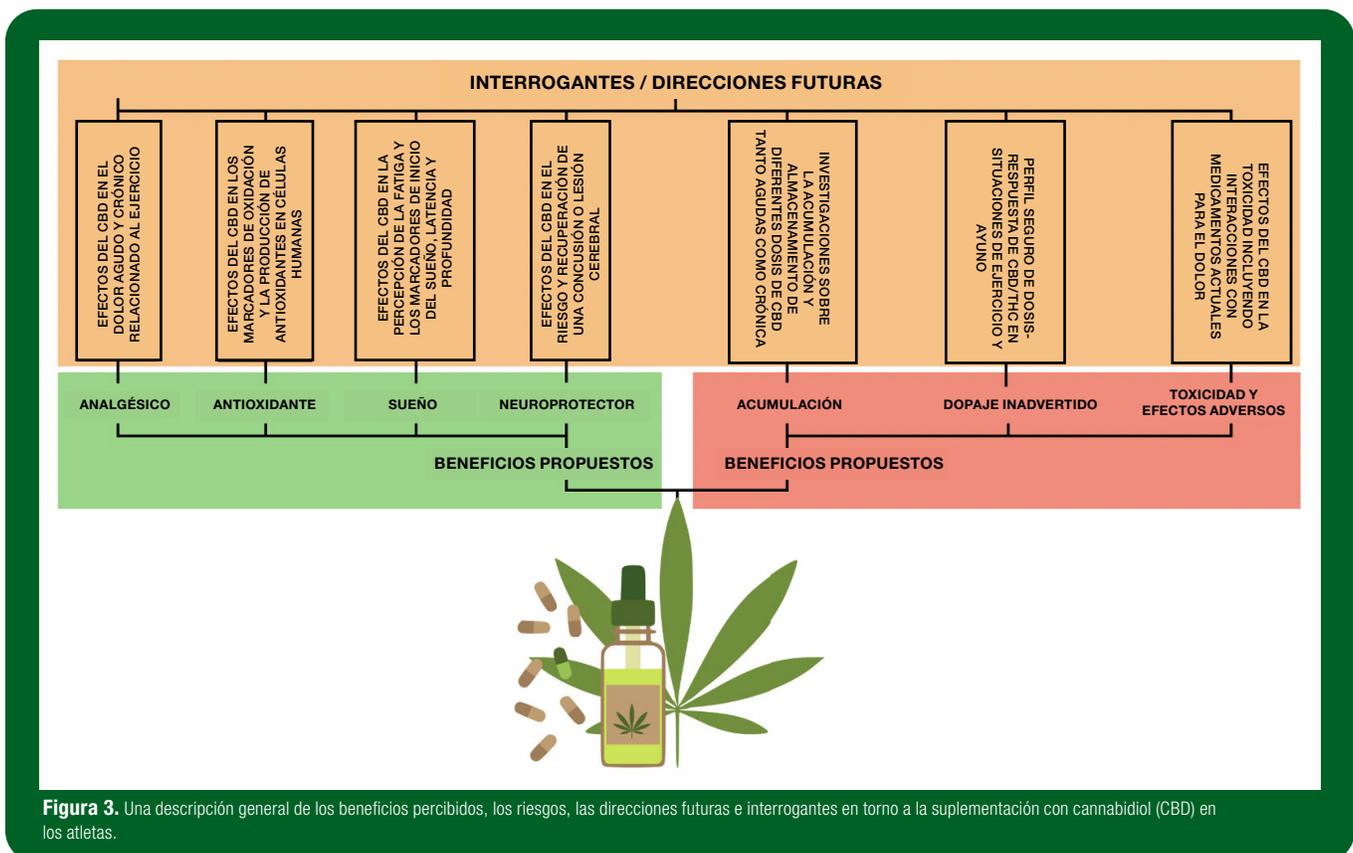


Figura 3. Una descripción general de los beneficios percibidos, los riesgos, las direcciones futuras e interrogantes en torno a la suplementación con cannabidiol (CBD) en los atletas.

ha habido un gran potencial de VNAD accidentales en los atletas que desean probar productos con CBD. Recientemente se anunció que en el Ultimate Fighting Championship (UFC), la Agencia Antidopaje de E.U.A. (USADA) ya no realizará pruebas de cannabis como sustancia prohibida siempre que el atleta no se vea visiblemente intoxicado antes de la pelea, mientras que en la Asociación Nacional de Baloncesto (NBA por sus siglas en inglés) se han suspendido las pruebas aleatorias de cannabis para la temporada 2020/21 y más bien se centran en sustancias que mejoran el rendimiento. Será interesante observar si esta tendencia se extiende a otros deportes.

APLICACIONES PRÁCTICAS

- Los beneficios propuestos y las preguntas sin respuesta con respecto a los suplementos de CBD y los atletas se resumen en la Figura 3.
- Los profesionales deben ser conscientes de que la evidencia emergente sugiere que muchos atletas están usando CBD de forma regular para ayudar a controlar el dolor y mejorar el sueño. Por lo tanto, es crucial que los profesionales se eduquen sobre la ciencia del CBD y comprendan completamente la complejidad de este producto en lo que respecta al potencial de una VNAD.
- El uso de CBD parece aumentar con la edad, lo que sugiere que los atletas mayores buscan un mejor manejo del dolor. Además, algunos equipos parecen tener personas influyentes clave que originan una alta prevalencia de uso. Por lo tanto, es crucial que estos influencers estén enfocados en la educación.
- A pesar de las afirmaciones con respecto al manejo del dolor, la mejora del sueño, la mejora de la ansiedad y la recuperación de la conmoción cerebral, se carece de evidencia sólida, especialmente usando dosis que se recomendarían en situaciones no clínicas y en poblaciones deportivas.
- El CBD parece tener un perfil de efectos adversos relativamente seguro (en dosis bajas; Chesney et al. 2020), sin embargo, existen cuestiones de seguridad pendientes que deben abordarse antes de que el uso crónico pueda considerarse seguro.
- Dado que es probable que los productos de CBD contengan otros cannabinoides que siguen prohibidos por la WADA, el uso de CBD en la actualidad sigue siendo un alto riesgo de VNAD.

RESUMEN

El CBD se ha posicionado rápidamente como un suplemento sugerido para los atletas con el fin de ayudarles con el sueño, la recuperación y la ansiedad. Dado que se ha pronosticado que este mercado tendrá un valor de ~\$10 mil millones para 2025, es lógico pensar que este suplemento llegó para quedarse. La investigación emergente ha sugerido que a pesar de muchas preguntas sin respuesta con respecto a la eficacia de su uso, el perfil de seguridad, el riesgo de una VNAD, el estado legal e incluso preguntas básicas como, cuál es una dosis terapéutica sugerida, muchos atletas se han convertido en los primeros en adoptar su uso, y ahora de forma rutinaria utilizan CBD como parte de sus estrategias de recuperación. Si bien esto es, por supuesto, una preocupación para los profesionales, es un momento

emocionante para los investigadores dada la importancia del sistema endocannabinoide y el potencial que tiene el CBD para interactuar con este sistema fisiológico importante, aunque poco estudiado. El consejo actual para los atletas debería ser de precaución, o incluso de abstinencia, pero recomendamos encarecidamente a los investigadores de muchas disciplinas de las ciencias del deporte que estudien este fascinante suplemento para comprender completamente si la cepa L de cannabis sativa guarda el secreto para ayudar a los atletas a controlar su dolor diario con efectos secundarios mínimos (Figura 3).

Las opiniones expresadas aquí son las de los autores y no reflejan necesariamente la posición o la política de PepsiCo, Inc. Los autores desean agradecer al Dr. Douglas Kalman y Travis Schmit por su asesoría con respecto al estatus legal y la seguridad del CBD.

REFERENCIAS

- Belardo, C., M. Iannotta, S. Boccella, R. Cristina Rubino, F. Ricciardi, R. Infantino, G. Pieretti, L. Stella, S. Paino, I. Marabese, R. Maisto, L. Luongo, S. Maione, and F. Guida (2019). Oral cannabidiol prevents allodynia and neurological dysfunctions in a mouse model of mild traumatic brain injury. *Front. Pharmacol.* 10:352.
- Bertolini, A., A. Ottani, and M. Sandrini (2001). Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol. Res.* 44:437–450.
- Burstein S. (2015). Cannabidiol (CBD) and its analogs: a review of their effects on inflammation. *Bioorg. Med. Chem.* 23:1377–1385.
- Casey, S.L., N. Atwal, and C.W. Vaughan (2017). Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain* 158:2452–2460.
- Chagas, M.H., A.L. Eckeli, A.W. Zuardi, M.A. Pena-Pereira, M.A. Sobreira-Neto, E.T. Sobreira, M.R. Camilo, M.M. Bergamaschi, C.H. Schenck, J.E. Hallak, V. Tumas, and J.A. Crippa (2014). Cannabidiol can improve complex sleep-related behaviours associated with rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease patients: a case series. *J. Clin. Pharm. Therap.* 39:564–566.
- Chesney, E., D. Oliver, A. Green, S. Sovi, J. Wilson, A. Englund, A.P. Freeman, and P. McGuire (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology* 45:1799-1806.
- Craft, L., M. Magyar, B. Becker, and D. Feltz, D (2003). The relationship between the Competitive State Anxiety Inventory-2 and sport performance: A meta-analysis. *J. Sport Exerc. Psychol.* 25:44-65.
- Dahlgren, M.K., K.A. Sagar, A.M. Lambros, R.T. Smith, and S.A. Gruber (2020). Urinary tetrahydrocannabinol after 4 weeks of a full-spectrum, high-cannabidiol treatment in an open-label clinical trial. *J. Am. Med. Assoc. Psych.* Online ahead of print. PMID: 33146684.
- de Almeida, D.L., L.A. Devi (2020). Diversity of molecular targets and signaling pathways for CBD. *Pharmacol Res Perspect.* 8:682-692.
- Docter, S., M. Khan, C. Gohal, B. Ravi, M. Bhandari, R. Gandhi, and T. Leroux (2020). Cannabis use and sport: A systematic review. *Sports Health* 12:189–199.
- Gunasekaran, N., L.E. Long, B.L. Dawson, G.H. Hansen, D.P. Richardson, K.M. Li, J.C. Arnold, and I.S. McGregor (2009). Reintoxification: The release of fat-stored Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) into blood is enhanced by food deprivation or ACTH exposure. *Br. J. Pharmacol.* 158:1330-1337.
- Gurley, B.J., T.P. Murphy, W. Gul, L.A. Walker, and M. ElSohly (2020). Content versus label claims in cannabidiol (CBD)-containing products obtained from commercial outlets in the state of Mississippi. *J. Diet. Supp.* 17:599–607.
- Howlett, A.C., F. Barth, T.I. Bonner, G. Cabral, P. Casellas, W.A. Devane, C.C. Felder, M. Herkenham, K. Mackie, B.R. Martin, R. Mechoulam, and R.G. Pertwee (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54:161–202.
- Ibeas Bih, C., T. Chen, A.V.W. Nunn, M. Bazelot, M. Dallas, and J.B. Whalley (2015). Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics* 12:699-730.
- Kasper, A.M., S.A. Sparks, M. Hooks, M. Skeer, B. Webb, H. Nia, J.P. Morton, and G.L. Close

(2020). High prevalence of cannabidiol use within male professional rugby union and league players: A quest for pain relief and enhanced recovery. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* Online ahead of print. PMID: 32732454.

Linares, I., F.S. Guimarães, A. Eckeli, A. Crippa, A.W. Zuardi, J. Souza, J.E. Hallak, and J. Crippa (2018). No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Front. Pharmacol.* 9:315.

Mareck, U., G. Fuschöller, H. Geyer, M.A. Huestis, A.B. Scheiff, and M. Thevis (2020). Preliminary data on the potential for unintentional anti-doping rule violations by permitted CBD use. *Drug Test. Anal.* Online ahead of print. PMID: 33125823.

Martínez-Sanz, J.M., I. Sospedra, C.M. Ortiz, E. Baladía, A. Gil-Izquierdo, and R. Ortiz-Moncada (2017). Intended or unintended doping? A review of the presence of doping substances in dietary supplements used in sports. *Nutrients* 9:1093.

McCartney, D., M.J. Benson, B. Desbrow, B., C. Irwin, A. Suraev, and I.S. McGregor (2020). Cannabidiol and sports performance: A narrative review of relevant evidence and recommendations for future research. *Sports Med. Open* 6:27.

Morelli, K.M., L.B. Brown, and G.L. Warren (2017). Effect of NSAIDs on recovery from acute skeletal muscle injury: A systematic review and meta-analysis. *Am. J. Sport Med.* 46:224–233.

Naftali, T., R. Mechulam, A. Marij, G. Gabay, A. Stein, M. Bronshtain, L. Laish, F. Benjaminov, and F.M. Konikoff (2017). Low-dose cannabidiol is safe but not effective in the treatment for Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Digest. Dis. Sci.* 62:1615–1620.

Owens, D.J., C. Twist, J.N. Cobley, G. Howatson, and G.L. Close (2019). Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions? *Eur. J. Sport Sci.* 19:71–85.

Rosenkrantz, H., Fleishman, R. W, and Grant, R. J. (1981). Toxicity of short-term administration of cannabinoids to rhesus monkeys. *Toxicol. Appl. Pharma.* 58: 118-131

Russo E.B. (2019). The case for the entourage effect and conventional breeding of clinical cannabis: no "strain," no gain. *Front. Plant Sci.* 9:1969.

Sakr, M., and L. Wilson (2005). Best evidence topic report. Aspirin and the risk of intracranial complications following head injury. *Emerg. Med. J.* 22:891–892.

Tham, M., O. Yilmaz, M. Alaverdashvili, M. Kelly, E.M. Denovan-Wright, and R.B. Laprairie (2019). Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* 176:1455–1469

Tsitsimpikou, C., A. Jamurtas, K. Fitch, P. Papalexis, and K. Tsarouhas (2009). Medication use by athletes during the Athens 2004 Paralympic Games. *Br. J. Sports Med.* 43:1062–1066.

van de Donk, T., M. Niesters, M.A. Kowal, E. Olofsen, A. Dahan, and M. van Velzen (2019). An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 160:860–869.

Walsh, N.P., S.L. Halson, C. Sargent, G.D. Roach, M. Nédélec, L. Gupta, J. Leeder, H.H. Fullagar, A.J. Coutts, B. J. Edwards, S.A. Pullinger, C.M. Robertson, J.G. Burniston, M. Lastella, Y. Le Meur, C. Hausswirth, A.M. Bender, M.A. Grandner, and C.H. Samuels (2020). Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *Br. J. Sports Med.* Online ahead of print. PMID: 33144349.

White C.M. (2019). A review of human studies assessing cannabidiol's (CBD) therapeutic actions and potential. *J. Clin. Pharmacol.* 59:923–934.

Wong, A., M.E. Montebello, M.M. Borberg, K. Rooney, N. Lintzeris, R. Bruno, J. Booth, J.C. Arnold, and I.S. McGregor (2013). Exercise increases plasma THC concentrations in regular cannabis users. *Drug Alcohol Depend.* 133:763-767.

World Anti-Doping Agency. Summary of Major Modifications and Explanatory Notes. 2018. https://www.wadaama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_summary_of_modifications_en.pdf. Accessed 20 Nov 2020.

Zendulka, O., G. Dovrtelová, K. Nosková, M. Turjap, A. Sulcová, L. Hanus, and J. Jurica (2016). Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Current Drug Metab.* 17:206-226.

Zou, S., and U. Kumar (2018). Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: Signalling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 19:833-856.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: CANNABIDIOL (CBD) AND THE ATHLETE: CLAIMS, EVIDENCE, PREVALENCE AND SAFETY CONCERNS. *Sports Science Exchange*, Vol. 29, No. 213, 1-7, por el M.Sc. Pedro Reinaldo García.