

El auge del uso del Cannabis en la medicina occidental

TRABAJO DE FINAL DE GRADO EN FARMACIA

OLIVER MARTÍN GONZÁLEZ

SEPTIEMBRE DE 2021

El auge del uso del Cannabis en la medicina occidental

INDICE:

1. Resumen
2. Introducción
 - 2.1 Cannabis y su nomenclatura botánica (*sativa versus indica*) principales principios ativos
3. Sistema endocannabinoide en humanos
4. Farmacología
 - 3.1 Toxicidad de cannabis y preparados
 - 3.2 Vías de administración
 - 3.3 Efectos del THC y el CBD
 - 3.4 Acción en el cerebro
5. Covid-19 y cannabinoides
6. Conclusiones
7. Bibliografía

1.- RESUMEN

Cannabinoids are under constant study, due to their recent knowledge of their therapeutic properties. They have anti-inflammatory properties, and are a new alternative to treat pain and other symptoms that do not respond to classic drug treatment. New lines of research point to a possible antitumor effect, which would open a new form of therapy for cancerous conditions.

That is why they are promising in a wide range of pathological entities, however, there is still a long way to go for their acceptance and use in routine clinical practice, since at the moment they are not considered first-line drugs in the treatment of pain chronic, if not third and fourth line in the treatment of neuropathic pain.

2.- INTRODUCCIÓN

La historia de muchos fármacos utilizados actualmente en medicina comienza de una forma u otra con la fitoterapia (Thatoi & Prata, 2011). Según el Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos la Fitoterapia es la ciencia que estudia la utilización de extractos de origen vegetal con fines terapéuticos, ya sea para prevenir, atenuar o curar una patología o estado patológico. A partir de estos extractos hoy en día es posible gracias al desarrollo de técnicas analíticas y metodologías de separación química, aislar e identificar sustancias de manera individual y a su vez desentrañar sus mecanismos moleculares de acción, evaluando así su acción a nivel celular.

Las reacciones farmacológicas pueden desarrollarse de manera extracelular o intracelular. En las primeras intervienen componentes no celulares (efectos físicos, reacciones químicas, mecanismos fisicoquímicos y modificación de la composición de los fluidos corporales) (Wang, *et al.*, 2019). Sin embargo, en las reacciones intracelulares los mecanismos de acción implican a componentes funcionales de la célula y generalmente dependen de reacciones bioquímicas

específicas. En este sentido, la interacción con lugares o moléculas diana tiene lugar en diferentes compartimentos celulares (membrana plasmática, citoplasma, núcleo) y dichas interacciones suelen activar, inhibir, acelerar o frenar uno o varios eventos bioquímicos.

Hasta la fecha, en la búsqueda y utilización de nuevos fármacos ha primado la alta selectividad, es decir, se diseñan fármacos para actuar sobre una única entidad biológica y evitar así los efectos secundarios adversos. El concepto de "molécula única y fármaco único" es el que ha dominado el mercado farmacéutico durante las últimas décadas. En algunas patologías, la actividad de un fármaco sobre una sola diana es insuficiente para lograr el efecto terapéutico. Por ello, también se recurre a la terapia combinada, es decir, al uso simultáneo de fármacos con diferentes dianas, por ejemplo, en el tratamiento de la hipertensión (Guerrero-García & Rubio-Guerra, 2018). Las enfermedades con patogénesis multifactorial o cuya patogénesis es difusa y que aun no se conoce del todo, suelen tratarse con más de un fármaco, lo que aumenta el riesgo de reacciones adversas a los medicamentos. Por ello, cada vez más se seleccionan fármacos con múltiples dianas biológicas para aumentar la eficacia y seguridad y simplificar su administración, como es en el caso de la Galantamina, la Caproctamina o la Memoquina (Wang, *et al.*, 2019).

A diferencia del tratamiento con fármacos naturales o de síntesis, la fitoterapia se basa en el uso de plantas medicinales, y sus actividades son el resultado de la combinación de diversas materias primas con diversas sustancias químicas y diferentes mecanismos de acción de materias primas de diferente naturaleza con diversas sustancias químicas y por tanto diferentes mecanismos de acción (Efferth & Koch, 2011). Así, el efecto de un determinado preparado en un tratamiento a base de fitoterapia es el resultado de todas las sinergias o antagonismos entre sus componentes. En este sentido, *Cannabis sativa* L. es una de las especies vegetales más antiguas utilizadas por el ser humano. Además de su uso medicinal, también se ha utilizado como fuente de fibra vegetal o incluso alimento (Okazaki *et al.*, 2011). Sorprendentemente, el primer uso humano del *Cannabis* se reporta hace 10.000 años, al final de la Edad de Hielo llegando a Europa procedente de Asia Central hace unos 3500 años (Jiang *et al.*, 2006). La definición botánica de *Cannabis sativa* L. ha sido objetivo de estudio de muchos debido a su diferenciación morfológica y química. La clasificación actualmente aceptada distingue dos subespecies: *Sativa* e *Índica*. De ellas las inflorescencias de las plantas femeninas son la mayor fuente de cannabinoides.

Las evidencias sobre el cannabis medicinal se remontan al siglo XIX, cuando se sugirió su uso como tratamiento para el tétanos y otras enfermedades convulsivas. En 1851 se incluyó por primera vez el *Cannabis* en la tercera edición de la Farmacopea de los Estados Unidos como analgésico, anticonvulsivo e hipnótico (Russo, 2007). En la segunda mitad del siglo XIX, se produjo un aumento significativo del uso del Cannabis en medicina y de la investigación sobre su fitoquímica y farmacología. A principios del siglo XX a medida que crecía el uso recreativo de esta sustancia aparece la "Ley de Impuestos sobre la Marihuana". En 1941, sin embargo, fue eliminado de la Farmacopea de los Estados Unidos por la Asociación Médica Americana (Zuardi, 2006). En

la década de los 60, el uso del cannabis recreativo aumento en todo el mundo occidental. No obstante, el descubrimiento de estructuras químicas como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), impulsó la investigación multidireccional sobre esta especie.

3.- SISTEMA ENDOCANNABINOIDE EN HUMANOS

A la hora de entender los efectos fisiológicos y farmacocinéticos de los cannabinoides en humanos debemos indagar en su complejo sistema de señalización, el cual actúa como sistema de señalización endógeno formado por los siguientes elementos (Onaivi *et al.*, 2020):

- Receptores CB1 y CB2 de cannabinoides acoplados a proteínas G.
- Endocannabinoides endógenos que se dirigen a estos receptores y posiblemente a otros receptores.
- Enzimas que catalizan la biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides.
- Mecanismos específicos que participan en la acumulación celular de endocannabinoides específicos.

Los receptores más estudiados son conocidos como CB₁ y CB₂, los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a Proteínas G (Hermanson & Marnett, 2011) y se encuentran situados en la membrana de las neuronas, en concreto en los terminales pre-sinápticas (Rodríguez-Carranza, 2012). Estos receptores cannabinoides se diferencian en la transmisión de señal y en su distribución. Su activación inhibe la adenilato-ciclasa e impide la conversión de ATP a AMP cíclico, e incluso se ha demostrado su interacción con algunos canales iónicos. La activación de CB₁ produce efectos en el procesamiento de la memoria, estado de ánimo, sueño, regulación motora, apetito y sensación lumbral. Los receptores CB₁ se encuentran en neuronas de la corteza, medula espinal y sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal (Narvaez & Guerrero, 2006). Entre sus funciones, destaca el control sobre la liberación de algunos neurotransmisores, protegiendo al sistema nervioso de la sobre-activación o sobre-inhibición como consecuencia de la presencia de estos neurotransmisores.

Los receptores CB₂, por su parte, se sitúan en células inmunitarias como leucocitos, bazo o amígdalas (Grotenhermen, 2006). La expresión del receptor CB₂ en ganglios linfáticos y bazo es significativamente mayor que en células sanguíneas y varía según la naturaleza de las células inmunitarias (células B > células NK > monocitos > neutrófilos > células T CD8 > células T CD4) (Jones *et al.*, 2010). La función mas destacable de los receptores cannabinoides en el sistema inmune podría ser la modulación en la liberación de citosinas, responsables de la inflamación y

reguladoras de la respuesta inmunitaria. (De Mello Schier *et al.*, 2014) Como los compuestos activadores de CB₂ no cursan con efectos psicológicos, cada vez más se sitúan como objeto de estudio de aplicaciones terapéuticas de cannabinoides como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos. De hecho, existe evidencia de la existencia de sub-receptores de los cannabinoides, como el GPR₅₅ y los receptores acoplados a una proteína G huérfanos (Receptores que actúan contra estímulos aun no identificados). Otros receptores pueden relacionarse solo funcionalmente con los conocidos receptores cannabinoides, con una estructura similar a los CB₁ y CB₂ (Narvaez & Guerrero, 2006).

Tras la identificación de los receptores cannabinoides se descubrieron ligandos endógenos capaces de interactuar con ellos, los endo-cannabinoides, que en el cerebro actúan como neuromoduladores. Entre ellos encontramos identificados: la anandamida (N-araquidonil-etanolamida), el 2-araquidonil-glicerol, el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina) y la N-araquidonil-dopamina (Grotenhermen, 2006). Estos compuestos se asocian a una gran cantidad de procesos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor y las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y hepáticas (Salzet *et al.*, 2000). Por lo tanto, se consolida como un sistema necesario para mantener la homeostasis del organismo.

Los cannabinoides muestran diferente afinidad por ambos. Se han estudiado y desarrollado cannabinoides de manera sintética que actúan como agonistas o antagonistas selectivos para uno u otro receptor. El Δ^9 -THC es prácticamente igual de afín para el receptor CB₁ que para el CB₂, sin embargo, la anandamida tiene muy poca selectividad para los CB₁; la eficacia del THC y de la anandamida es menor en los receptores CB₂ que en los CB₁. (Gómez- Del Pulgar *et al.*, 2002)

Aunque la mayoría de las acciones fisiológicas de los cannabinoides (efectos conductuales, sobre la memoria, euforia, inmovilidad, analgesia, hipotermia, sedación) se atribuyen a su acción sobre receptores CB₁ y CB₂, estudios farmacológicos y en animales *knockout* para CB₁ o CB₂ revelan otros posibles lugares de acción de estos compuestos, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. (Carracedo, *et al.*, 2004)

Actualmente se trabaja en el desarrollo de análogos sintéticos de los endocannabinoides sin los efectos secundarios inherentes a la activación de CB₁ y CB₂, desencadenando un efecto terapéutico o un efecto recreacional. (McAllister *et al.*, 2007)

4.- FARMACOLOGIA

De los distintos cannabinoides conocidos, sólo presentan efectos psicoactivos hasta el momento **delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)**, **delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC)** y **cannabinol (CBN)**. Desde un punto de vista químico, que el CBN tenga tan sólo un 10% de psicoactividad con relación al THC estructuralmente está asociado a la presencia un doble enlace de carbono extra (el THC sólo tiene uno), mientras que la presencia de un doble enlace de carbono más la adición de un grupo hidroxilo en el CBD le resta a éste cualquier tipo de psicoactividad (Hosking & Zajicek, 2008). Sin embargo, no todo está asociado a diferencias estructurales entre en las moléculas, la psicoactividad del cannabis depende directamente de las relaciones de cannabinoides entre sí, concretamente entre el THC, CBN y CBD (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, 2010). Así, por ejemplo, una variedad de cannabis que presente un 15% de THC y un 5% de CBD (relación de 3:1) será menos psicoactiva que otra variedad que contenga, por ejemplo, sólo un 5% de THC y un 1% de CBD (relación 5:1)

La vía inhalatoria (intrapulmonar) predomina sobre las demás por presentar mayor eficiencia. De esta forma se destruye un 30% del THC, y se obtiene una biodisponibilidad entre el 10 y el 35%. Sus efectos se inician al instante de la administración y alcanza su efecto máximo a las 2-3 horas. La administración oral tiene absorción lenta y errática, el efecto no siempre es el mismo a igual dosis, ya que depende de factores extra-farmacológicos como la cantidad y naturaleza de alimentos ingeridos. Los efectos se dan a los 30 minutos-2 horas y el efecto máximo se sitúa a las 2-4 horas de la ingesta, pudiendo persistir durante 5-6 horas. La biodisponibilidad es menor en la vía oral ya que sufre un efecto de primer paso a nivel hepático, por lo que se necesitan dosis con hasta el triple de concentración con relación a la vía inhalada. Gran parte del THC se degrada inicialmente en el hígado antes de llegar a la circulación general, existiendo además un componente de degradación en el estómago (Abanades *et al.*, 2005). Otra vía de administración importante es la cutánea, actuando a nivel local con nulos efectos sistémicos, hay que tener en cuenta que solo pasarían al torrente sanguíneo en concentraciones muy bajas.

Tanto el THC como el CBD son moléculas muy lipofílicas con gran capacidad para atravesar la barrera hemato-encefálica permitiendo así su llegada al cerebro, donde tiene una fuerte unión a proteínas plasmáticas de tejidos, prolongando así sus efectos y facilitando también una acumulación progresiva en el organismo en función del consumo. También son capaces de atravesar la barrera placentaria y acumularse en mujeres lactantes, hasta el punto de multiplicar por 8 lo acumulado en proteínas plasmáticas (Abanades *et al.*, 2005). Es por ello que se desaconseja el uso de THC durante el embarazo y lactancia, aunque si se diera alguna condición clínica de riesgo (epilepsia, toxemia gravídica precoz..) podría utilizarse el CBD. La eliminación del THC y del CBD es lenta debido a su fuerte interacción con las grasas, su unión a proteínas plasmáticas, la circulación entero-hepática y, sobre todo, a la lenta difusión del THC desde los tejidos al resto del organismo. Se llegan a utilizar dosis de 400 y 600 mg de CBD por vía oral para el tratamiento

de los trastornos de ansiedad y de tipo epiléptico (Jones *et al.*, 2010) y para también para disminuir los efectos adversos producidos por el THC (Englund *et al.*, 2013).

El THC actúa principalmente uniéndose a los receptores CB1 y CB2; mientras que el CBD no se une a dichos receptores, este cannabinoide utiliza otras vías de acción en buena parte aún desconocidas. Un posible mecanismo de acción sería el actuar inhibiendo el metabolismo de la degradación de los endocannabinoides, de tal modo que les permitiera mantenerse más tiempo en el organismo ejerciendo así sus efectos terapéuticos (Mechoulam *et al.*, 2002). La vida media del THC es de aproximadamente una semana, pudiendo llegar en casos extremos a las cuatro semanas para su completa eliminación. Su presencia en su forma original es mínima ya que la mayor parte aparece en forma de metabolitos que son eliminados principalmente por heces (68%) o en orina (12%), aunque también lo hacen a través de la saliva y el sudor (Grotenhermen, 2013). El CBD también parece tener acción antagonista de los CB1 y agonista inverso de los CB2, lo que explicaría su efecto antiinflamatorio al frenar la migración celular.

Los efectos psicológicos de los cannabinoides generalmente son bifásicos, con un período inicial de estimulación (euforia, bienestar, aumento de la percepción, ansiedad), seguido de un período de sedación (relajación, somnolencia, ensoñación). Se produce agudización de las percepciones visuales, auditivas y táctiles, así como distorsión de la percepción del espacio y el tiempo, se altera la memoria reciente y existe dificultad en la concentración, se disminuye la atención y la coordinación motora. El THC aumenta la presión arterial y la frecuencia cardiaca, puede producir hipotensión ortostática, sin embargo, su consumo continuado desarrolla tolerancia a estos efectos, los cuales no se han asociado a problemas médicos coronarios, al menos en personas sanas (Jones, 2012), pero en personas ancianas con problemas cardiovasculares estos efectos contraindican su consumo. El CBD, por su parte, tiene efectos antihipertensivos (Ali *et al.*, 2015), carece de psicoactividad, actúa como antipsicótico y antidepresivo (De Mello Schier *et al.*, 2014), no afecta a los procesos de memoria y posee propiedades anticonvulsivantes y antiepilépticas (Jones *et al.*, 2010), antieméticas y ansiolíticas y fomenta el sueño (Chagas *et al.*, 2013), pudiendo ser usado en trastornos del sueño. Asimismo, tiene propiedades antiinflamatorias (Pertwee, 2008) y neuroprotectoras (Fernández-Ruiz *et al.*, 2013) y puede reducir el umbral del dolor (Maione *et al.*, 2011). El CBD contrarresta la psicoactividad del THC (Bhattacharyya S *et al.*, 2010) sin interferir en su eficacia clínica (Wade *et al.*, 2003) por ejemplo, el Sativex®, único medicamento cannábico aprobado en España hasta la fecha cubierto por la seguridad social, contiene una relación 1:1 de THC y CBD.

En cuanto a la toxicidad del cannabis y sus preparados, los preparados farmacéuticos registrados en la actualidad en la farmacopea se encuentran formulados para administración vía oral y (comprimidos o cápsulas conteniendo THC sintético) y vía mucosa oral, nasal y pulmonar. Ambas formulaciones presentan diferencias en la rapidez de absorción, efectos psicológicos y duración de los mismos.

5.- COVID-19 Y CANNABINOIDE

El virus del COVID-19 ha sido durante el último año el principal tema de conversación, social y de estudio entre la población global. La pandemia que azota el planeta ha causado numerosos estragos sociales y económicos, provocando pérdidas incalculables y afectando en todos los ámbitos a la población mundial. Este virus presenta una manifestación proteica con múltiples cadenas de transmisión, ya sea a través de gotículas por contacto cercano o a través de fómites en el entorno inmediato de una persona infectada (Deng, *et al.*, 2020) (Guo *et al.*, 2019).

La enfermedad causada por el SARS-Cov2 induce procesos inflamatorios muy importantes. Es por ello, que se ha estudiado la posibilidad de tratamiento de esta enfermedad con cannabinoides, ya que son capaces de suprimir afecciones inflamatorias y funciones inmunológicas. (Rizzo *et al.*, 2020) (Rossi *et al.*, 2020)

La gravedad del SARS-Cov2 está en su capacidad para desarrollar en la persona infectada una rápida e intensa respuesta inmune que cursa de manera desmedida, desatando una tormenta de citosinas que desenlaza en variedad de síntomas, desde leves o nulos hasta con morbilidad grave y mortalidad. Esta tormenta se produce por el organismo con la finalidad de intentar defenderse de la invasión viral, estimulando así la producción de macrófagos, interleucinas, quimiocinas y mediadores inflamatorios (Costiniuk & Jenabian, 2020). El Sistema endo-cannabinoide tiene el papel de actuar como regulador clave del sistema inmune, posee la capacidad de inmunosupresión y tiene la competencia para reprimir la cascada de citosinas, inhibir la proliferación de células inmunes y producir anticuerpos (Almogi- Hazan & Or, 2020).

Se ha demostrado que los fitocannabinoides como el Δ^9 -THC y el cannabidiol son capaces de atenuar la cascada inflamatoria (Tahamtan *et al.*, 2020). En la actualidad se encuentran aprobados por la FDA de EE.UU. para uso médico de ambos compuestos, respaldando así la hipótesis de que los cannabinoides podrían reducir la sintomatología provocada por el SARS-CoV-2. En conclusión, las propiedades inmunoregulatoras del cannabis y las formulaciones de cannabinoides sugieren su uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios y relacionados con el sistema inmunológico. (Mamber *et al.*, 2020)

6.- CONCLUSIONES

En la actualidad, con el amplio desarrollo producido en el ámbito de la medicina existe gran diversidad de terapias para las diferentes patologías presentes en la población mundial, y a cada día que avanza se consiguen numerosos y muy importantes avances en ámbitos desconocidos hasta la fecha, los cuales posibilitan una mejor calidad de vida para las personas.

El uso terapéutico de cannabinoides produce una gran aportación a este objetivo, se ha demostrado que presentan propiedades antiinflamatorias, y son una nueva alternativa para tratar el dolor y otros síntomas que no responden al tratamiento farmacológico clásico. Nuevas líneas de investigación apuntan a un posible efecto antitumoral, lo que abriría una nueva forma de terapia para padecimientos cancerosos.

Es por ello que son prometedores en una amplia gama de entidades patológicas, sin embargo, aún queda un largo camino por recorrer para su aceptación y uso en la práctica clínica habitual, pues de momento no se consideran medicamentos de primera elección en el tratamiento del dolor crónico, si no de tercera y cuarta línea en el tratamiento del dolor neuropático.

7.- BIBLIOGRAFÍA

Abanades S, Cabrero-Castel A, Fiz J, Farré M. (2005). Farmacología clínica del cannabis. *Dolor*; 20(4): 187-198.

Abanades *et al.* (2005), *ibid.*

Ali RM, Al Kury LT, Yang KH, Qureshi A, Rajesh M, Galadari S, Shuba YM. (2015). Effects of cannabidiol on contractions and calcium signaling in rat ventricular myocytes. *Cell Calcium*. 57(4):290-9.

Almogi-Hazan O, Or R. Cannabis, el sistema endocannabinoide y la inmunidad: el viaje de la cabecera al banco y viceversa . En t. J. Mol. Sci. 21 (12), E448 (2020).

- Bhattacharyya S, Morrison PD, Fusar-Poli P, Martin-Santos R, Borgwardt S, Winton-Brown T, et al. (2010). Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology. *Neuropsychopharmacology*. 35(3):764-74.
- Carracedo A, Geelen MJH, Diez M, Hanada K, Guzmán M, Velasco G. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: role of cannabinoids. *Biochem J*. 2004;380:435-440.
- Chagas MHN, Crippa JAS, Zuardi AW, Hallak JEC, Machado-de-Sousa JP, Hirotsu C, et al. (2013). Effects of acute systemic administration of cannabidiol on sleep-wake cycle in rats. *J. Psychopharm*. 27(3): 312-6.
- Costiniuk CT, Jenabian MA. Inflamación aguda y patogenia de la infección por SAR-CoV-2: cannabidiol como posible tratamiento antiinflamatorio . Factor de crecimiento de citocinas Rev. 53 , 63–65 (2020).
- De Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, Coutinho DS, Machado S, Arias-Carrión O, Crippa JA, Zuardi AW, Nardi AE, Silva AC. (2014). Antidepressant-like and anxiolytic-like effects of cannabidiol: a chemical compound of *Cannabis sativa*. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 13(6):953-60.
- Deng X, Gu W, Federman S. et al. La vigilancia genómica revela la introducción múltiple de SARS-CoV-2 en el norte de California . *Science* (2020).
- Deposits at Okinoshima archeological site, Boso Peninsula, central Japan. *Quat. Int.* 2011, 230, 87–94.
- Efferth, T.; Koch, E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. *Curr. Drug Targets* 2011, 12, 122–132.
- Englund A, Morrison PD, Nottage J, Hague D, Kane F, Bonaccorso S, et al. (2013). Cannabidiol inhibits THC-elicited paranoid symptoms and hippocampal-dependent memory impairment. *J. Psychopharm*. 27(1), 19-27.
- Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, Martínez-Orgado J. (2013). Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 75(2):323-33.
- Guerrero-García, C.; Rubio-Guerra, A.F. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context* 2018, 7, 212531.
- Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006;1:10-14.
- Grotenhermen, F. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*. 42(4): 327-60.
- Gómez-Del Pulgar T, Velasco G, Sánchez C, Haro A, Guzmán M. De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochem J*. 2002;363:183-188.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS. et al. El origen, la transmisión y las terapias clínicas del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización del estado . *Mil Med Res*. (2020)
- Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2011;30:599-612.
- Hosking RD, Zajicek JP. (2008). Therapeutic potential of cannabis in pain medicine. *Br J Anaesth*. 101(1):59-68.
- Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Whalley BJ, Stephens GJ. 2010. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties in vitro and in vivo. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 332(2): 569-77.
- Jones RT1. (2012). Cardiovascular system effects of marijuana. *Clin Pharmacol*. 42(11 Suppl):58S-63S.
- Jones et al. (2010), *ibid*.

McAllister SD, Rigel TC, Horowitz MP, García A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor gene expression in gressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* 2007;6:2921-2927.

Mechoulam R, Parker LA, Gallily R. (2002). Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects. *J Clin Pharmacol.* 42(11 Suppl):11S-19S.

Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. (2011). Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *British Journal of Pharmacology.* 162(3): 584-96.

Mamber SW, Krawkowka S, Osborn J. et al. ¿Pueden los agentes inmunomoduladores no convencionales ayudar a aliviar los síntomas y la gravedad de COVID-19? *mSphere* 5 (3), e00288–20 (2020).

Narváez GO, Guerrero CA. Bases moleculares de la inmunotoxicología experimental de la marihuana. *Rev Fac Med Univ Nac Colombia.* 2006;54:290-300.

Okazaki, H.; Kobayashi, M.; Momohara, A.; Eguchi, S.; Okamoto, T.; Yanagisawa, S.; Okubo, S.; Kiyonaga, J. Early Holocene coastal environment change inferred from deposits at Okinoshima archeological site, Boso Peninsula, central Japan. *Quat. Int.* 2011, 230, 87–94.

Onaivi ES, Chauhan BPS, Sharma V. Desafíos de la administración de cannabinoides: ¿cómo puede ayudar la nanomedicina? *Nanomedicina (Lond).* (2020)

Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. Nueva York, 2010. Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis.

Pertwee RG. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology.* 153 (2): 199-215.

Russo, E.B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chem. Biodivers.* 2007, 4, 1614–1648.

Rodríguez-Carranza R. Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental.* 2012;35:247-256.

Rizzo MD, Henriquez JE, Blevins LK, Bach A, Crawford RB, Kaminski NE. Dirigirse al receptor de cannabinoides 2 en leucocitos periféricos para atenuar los mecanismos inflamatorios implicados en el trastorno neurocognitivo asociado al VIH . *J. Neuroimmune Pharmacol.* (2020)

Rossi F, Tortora C, Argenziano M, Di Paola A, Punzo F. Receptor de cannabinoides tipo 2: ¿un posible objetivo en la infección por SAR-CoV-2 (CoV-19)? En t. *J. Mol. Sci.* 21 (11), E3809 (2020)

Salzet M., Breton C., Bisogno T., Di Marzo V. Biología comparativa del posible papel del sistema endocannabinoide en la respuesta inmune. *EUR. J. Biochem.* 2000; 267 : 4917–4927. doi: 10.1046 / j.1432-1327.2000.01550.x

Thatoi, H.; Patra, J.K. Biotechnology and pharmacological evaluation of medicinal plants: An overview. *J. Herbs. Spices Med. Plants* 2011, 17, 214–248.

Tahamtan A, Tavakoli-Yaraki M, Salimi V. Opioides / cannabinoides como posible enfoque terapéutico en pacientes con COVID-19 . *Experto Rev. Resp. Medicina.* (2020)

Wang, T.; Liu, X.; Guan, J.; Ge, S.; Wu, M.-B.; Lin, J.; Yang, L. Advancement of multi-target drug discoveries and promising applications in the field of Alzheimer's disease. *Eur. J. Med. Chem.* 2019, 169, 200–223.

Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. (2003). A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation,* 17(1): 21-9.

Zuardi, A.W. History of cannabis as a medicine: A review. *Braz. J. Psychiatry* 2006, 28, 153–157.