



Universidad
de La Laguna

Facultad de Ciencias de la Salud
Sección de Enfermería y Fisioterapia



El uso terapéutico del cannabis

Oliver Reyes de León

Grado en Enfermería. Universidad de La Laguna

Facultad de Enfermería y Fisioterapia

Universidad de La Laguna

2015

Grado en Enfermería. Universidad de La Laguna

El uso terapéutico del cannabis

Autor:

Oliver Reyes de León

Tutor:

Alfonso M. García Hernández

La Laguna a Martes 2 de Junio de 2015

RESUMEN:

El cannabis sativa, es una planta conocida por sus propiedades psicoactivas y medicinales con defensores y detractores por sus características en todo el mundo. Utilizada desde la antigüedad para tratar multitud de dolencias, se mantiene en el repertorio farmacéutico hasta finales de los años 30, retirándose del mercado por sus efectos secundarios y la aparición de nuevos fármacos. Sin embargo, con el aislamiento de sus principios activos y el descubrimiento del complejo sistema endocannabinoide a finales del siglo XX, resurge el interés por la planta. La importancia de su interacción en las funciones fisiológicas básicas del organismo, le proporciona propiedades analgésicas, antitumorales, antieméticas, antiinflamatorias, antioxidantes, neuroprotectoras y anticonvulsivantes, lo cual sitúa al cannabis como un tratamiento complementario de patologías neurodegenerativas, metabólicas, autoinmunes y tumorales. Realizamos una revisión bibliográfica de la literatura publicada durante los 10 últimos años con el objetivo de conocer el estado actual de las investigaciones sobre el cannabis, teniendo en cuenta sus mecanismos de interacción fisiológicos, sus diferentes propiedades terapéuticas aplicables a diferentes tipos de patologías, al igual que los efectos adversos posibles y los fármacos disponibles en el mercado que incluyen sus componentes. Se han obtenido prometedores resultados en multitud de estudios que avalan el uso terapéutico del cannabis, con la obtención de resultados más concluyentes. Con la incorporación del empleo de cannabinoides sin efectos psicoactivos y la utilización de vías adecuadas de administración, el cannabis puede convertirse en un fármaco de uso más habitual y contribuir a mejorar la calidad de vida de muchos pacientes.

Palabras clave:

Cannabis, Marihuana, tratamiento, cáncer, dolor, control, glaucoma, Parkinson, Alzheimer, VIH, neuroprotección, diabetes.

ABSTRACT:

Cannabis Sativa is a plant known for its psychoactive and medicinal properties with advocates and detractors worldwide. It's used since ancient times for treating many diseases, it's maintained in the pharmaceutical repertory until late 30, being recalled because of side effects and the appearance of new drugs. However, the isolation of active principles and discovery of complex endocannabinoid system in the late twentieth century, come back interest in the plant. The importance of interaction in the basic physiological functions of the body provides analgesic, anti-tumor, anti-emetic, anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective and anticonvulsant properties, which places cannabis as a complementary treatment of neurodegenerative, metabolic, autoimmune and tumor diseases. We did a review of the literature published over the past 10 years in order to know the current state of research on cannabis, considering its physiological mechanisms of interaction, its various therapeutic properties applicable to different types of diseases, the as the potential adverse effects and drugs available in the market including its components. Promising results have been obtained in many studies supporting the therapeutic use of cannabis, to obtain more conclusive results. With the addition of the use of cannabinoids without psychoactive effects and the use of appropriate routes of administration, cannabis could become a drug most commonly used and help improve the quality of life of many patients.

Keywords:

Cannabis, Marijuana, treatment, cancer, pain, control, glaucoma, Parkinson's, Alzheimer's, HIV, neuroprotection, diabetes.

ÍNDICE

	Páginas
1. Introducción	1
2. Antecedentes	1
3. Objetivos	4
4. Material y método	5
∞ Estrategia de búsqueda y fuentes bibliográficas	5
∞ Idioma de revisión	5
∞ Palabras clave	5
∞ Criterios de inclusión	5
∞ Criterios de exclusión	5
5. Resultados.	6
5.1. El Cannabis	6
∞ Características biológicas y principios activos	6
∞ Sistema Endocannabinoide	7
5.2. Interacciones del Sistema Endocannabinoide	8
∞ Interacción con el sistema endocrino	8
∞ Interacción con el sistema neurotransmisor	8
∞ Interacción con el metabolismo y balance energético	9
5.3. Potencial terapéutico	9
∞ Control del dolor crónico	9
∞ Antitumoral, antiemético y orexígeno	10
∞ Enfermedades neurológicas	12
∞ Neuroprotección	14
∞ Glaucoma	15
∞ Diabetes	16
5.4. Efectos adversos	17
5.5. Fármacos disponibles en el mercado	17
6. Discusión y Conclusiones	18
7. Bibliografía	21

1. INTRODUCCIÓN

La *Cannabis Sativa*, o también conocida como marihuana, cannabis, cáñamo, maría, etc., son nombres para una controvertida planta, que a pesar de ser usada desde la antigüedad, se ha convertido en la droga ilegal más consumida del mundo (1). Para algunos, símbolo de vicio, desgracia y muerte; para otros, un medio para evadirse de la realidad, pero para algunos, es mucho más que todo eso (2) y para nosotros una planta que merece ser estudiada desde el punto de vista terapéutico.

Actualmente el interés de muchas asociaciones de pacientes defensores del uso médico de la marihuana y sus derivados, ha reforzado la polémica que rodea a esta planta y contribuye a mantener el extenso debate sobre su legalización para uso terapéutico (3).

Con la presente revisión se pretende conocer el estado actual de las investigaciones sobre el uso terapéutico del *Cannabis Sativa*, incluyendo los mecanismos de acción fisiológicos y su utilidad para múltiples patologías.

2. ANTECEDENTES

El cannabis ha sido una de las primeras plantas cultivadas, y existen evidencias arqueológicas e históricas de su uso en China desde el 4000 a.C. para utilizar sus fibras en la fabricación de cuerdas, telas y papel. Incluso se utilizaban las semillas de la planta como alimento, algo que hoy en día, se sigue utilizando para la fabricación de aceite de cocina en países como Nepal (4).

La alusión más antigua de las propiedades terapéuticas del cannabis se remonta al 3700 a.C., empleada en la antigua China para el tratamiento de los dolores reumáticos, trastornos menstruales, la constipación, el paludismo, las náuseas y la malaria (1). Hoy en día, las semillas del cannabis son utilizadas por la medicina tradicional china como laxante, ya que prácticamente no contienen ningún componente psicoactivo, y su composición es principalmente de proteínas y ácidos grasos esenciales (4).

Las primeras referencias de la marihuana como droga vienen también de esta época, aunque son escasas las citas donde se nombra por sus propiedades psicoactivas.

Desde el 3000 a.C. existen referencias literarias y datos etnofarmacológicos de su uso en Egipto e India (1). El uso de esta planta en esta área geográfica, fue tanto como medicamento como droga recreativa, posiblemente por la asociación directa con la religión, mediante la cual, se le atribuían virtudes sagradas a esta planta (4). La planta, y sus múltiples formas de preparación, eran utilizadas por sus propiedades anticonvulsivas (en enfermedades como epilepsia, tétanos y rabia), hipnóticas, tranquilizantes (ansiedad,

manía), anestésicas, analgésicas (neuralgia, dolor de cabeza y muelas), antiinflamatorias (en enfermedades reumáticas), antiespasmódicas (diarreas y cólicos menstruales), digestivas, estimulantes del apetito, antiemética, antibióticas (como aplicación tópica en infecciones de la piel), antiparasitarias (tanto para gusanos externos como internos), afrodisiacas, diuréticas, antitusivas y expectorantes (bronquitis) (1,4).

Existen evidencias que plantean que los Asirios utilizaban la marihuana como incienso y posiblemente como tratamiento para inflamaciones y contusiones, la artritis, la depresión, los cálculos renales, etc. También conocían sus propiedades psicoactivas e incluso los Persas, mucho antes de la era cristiana, ya tenían conocimientos y hacían referencia, del efecto bifásico de la planta, distinguiendo entre una fase de euforia inicial y una fase de disforia posterior (4).

La evidencia histórica sugiere una introducción de la marihuana en Europa antes de la era cristiana por los Escitas. Herodoto, en el 450 a.C., reseña que los Escitas inhalaban el vapor extraído de la quema del cannabis durante una ceremonia fúnebre escita. No es hasta el año 1150 d.C. cuando se introduce el cannabis en Europa, a través de España e Italia, por los musulmanes, aunque durante este periodo, la planta se cultiva única y exclusivamente por sus fibras.

Ya más recientemente, a partir del siglo XIX, se empezó a utilizar el cannabis como tratamiento en la medicina occidental, apoyándose en una base científica, tras los primeros ensayos clínicos realizados por el Dr. William B. O'Shaughnessy, médico irlandés que en 1843 propuso que una de las posibles indicaciones del cannabis, podría ser su utilidad como analgésico, lo cual era reconocido y apoyado por otros médicos como J. Russell Reynolds, el médico personal de la Reina Victoria, que en 1890 escribía a cerca de las cualidades analgésicas del cannabis: "En casi todas las enfermedades que cursan con dolor he encontrado que el cáñamo indio es de lejos la más útil de las drogas". En este mismo período la literatura reúne numerosas declaraciones como las de Horatio Wood en 1886, que dice en su *Treatise on Therapeutics*: "el cannabis se utiliza fundamentalmente para el tratamiento del dolor; especialmente de carácter neurálgico, aunque puede paliar incluso dolor de origen orgánico", o la de Hobart Hare, en 1892: "El cannabis es muy valioso para evitar el dolor, particularmente del que depende de trastornos de los nervios".

El cannabis para uso terapéutico se extendió desde Inglaterra y Francia, ocupando toda Europa y por último, llegando a América del Norte, y en 1860, la Sociedad Médica de Estado de Ohio organizó la primera conferencia clínica sobre la Marihuana.

A pesar de todo esto, desde principios del siglo XX, el uso del cannabis en la medicina occidental se redujo considerablemente debido posiblemente a varios factores: la

aparición de fármacos sintéticos con las mismas indicaciones que el cannabis; el inconveniente de no poder conseguir efectos reproducibles, debido a las diferentes formas de preparación existentes y con diferentes proporciones de los principios activos de la planta; y como no, también debido a la presión social y política vinculada al uso recreativo de la planta (1,4).

En 1924, la Segunda Conferencia Internacional sobre Opiáceos, declaró el cannabis como narcótico (1) y en 1937, Estados Unidos prohibió su consumo (Marijuana Tax, 1937), dando como resultado, que en 1941 fuera retirado de la farmacopea norteamericana (4,6).

Reino Unido continuó utilizándolo hasta 1971, año en el que fue denominado sustancia de abuso y sin efecto terapéutico (1).

A pesar de todo, se produjo un aumento del consumo de cannabis en los años 60 entre los sectores más jóvenes de los países occidentales (4) y sumado a la identificación de la estructura química del delta9-THC (tetrahidrocannabinol), uno de los componentes cannabinoides principales de la planta, por Gaoni y Mechoulam, contribuyó a aumentar el interés científico y los estudios sobre esta planta (1,4). Hoy en día, se han aislado 483 sustancias naturales, entre las que se encuentran el grupo de los cannabinoides, aproximadamente unos 66, además del descubrimiento a principios de 1990 del sistema endocannabinoide, unos receptores específicos agrupados en poblaciones neuronales del cerebro de los mamíferos (6), además de cannabinoides endógenos como la Anandamida (4).

Actualmente es la droga ilegal más consumida en el mundo, y según la Encuesta Europea de Salud en España 2009, 1.899.800 personas la han consumido en los últimos 12 meses. Concretamente en Canarias, la consumen 107.300 personas, lo que significa que es la 6ª Comunidad Autónoma en la que más cannabis se consume (7).

3. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Revisión bibliográfica exhaustiva sobre el uso terapéutico del cannabis y sus análogos sintéticos.

Objetivos específicos:

- Conocer el estado actual de las investigaciones en torno al uso del cannabis medicinal.
- Conocer los mecanismos de acción fisiológicos del cannabis y su potencial terapéutico en diferentes patologías.
- Identificar los efectos adversos del cannabis, vías de administración, biodisponibilidad y fármacos disponibles en el mercado con cannabinoides como principio activo.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Estrategia de búsqueda y fuentes bibliográficas

Para la realización de esta revisión bibliográfica, se ha realizado una búsqueda retrospectiva sobre el tema de interés, desde los últimos 10 años, salvo algún artículo anterior debido a su relevancia. La búsqueda se ha realizado en diferentes bases de datos, revistas científicas y páginas webs, como: Puno Q, Cuiden, Science Direct, WOS, Scielo, Cochrane, Google Académico y páginas webs como SEIC (Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides) e INE (Instituto Nacional de Estadística).

La búsqueda bibliográfica se ha realizado utilizando palabras clave y realizando una búsqueda inversa a través de la bibliografía de los artículos encontrados.

Idiomas de revisión:

Lengua castellana e inglés.

Palabras clave:

Cannabis, Marihuana, tratamiento, cáncer, dolor, control, glaucoma, Parkinson, Alzheimer, VIH, neuroprotección, diabetes.

Criterios de inclusión:

Artículos disponibles a texto completo en el momento de la búsqueda, que sean artículos escritos en castellano o inglés y que lleven publicados menos de 10 años.

Criterios de exclusión:

No estar disponibles a texto completo en el momento de la búsqueda, llevar más de 10 años publicados, no incluir información relevante para el motivo de la revisión.

5. RESULTADOS

5.1. EL CANNABIS

Características biológicas y principios activos

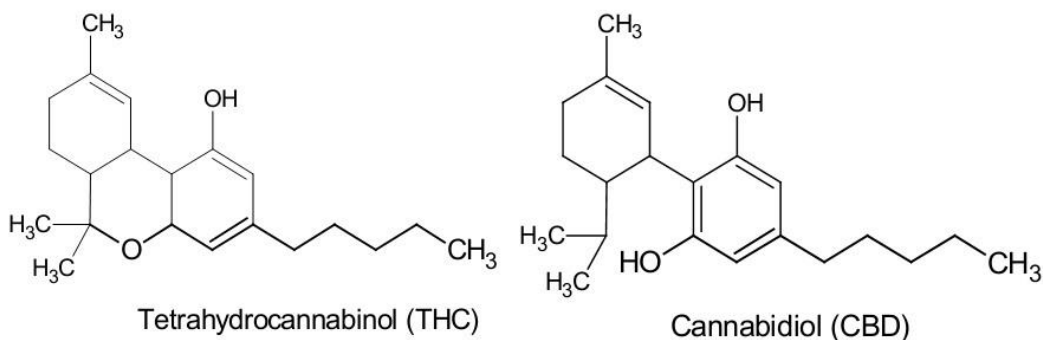
Cuando hablamos comúnmente de la marihuana nos referimos a la mezcla de hojas y flores hembra de del Cannabis Sativa, una variedad del cáñamo cultivada por sus propiedades médicas y psicoactivas. Estas propiedades se deben a una resina excretada por las hojas y flores de la planta madura, compuesta por unos 400 compuestos químicos diferentes de los cuales 66 pertenecen al grupo de los Cannabinoides (2,3) (Imagen 1.)

La proporción de los diferentes cannabinoides en la resina de la planta es muy variable y está condicionada por la variedad de la planta cultivada, condiciones de cultivo, recolección y método empleado en la desecación de la misma. El principio activo más importante de la misma es el Delta⁹ tetrahidrocannabinol o Δ^9 THC (Figura 1.), el cual posee la mayoría de los efectos terapéuticos y psicoactivos de la Marihuana, aunque también existen otros compuestos de este grupo con importancia terapéutica como el Delta⁸ tetrahidrocannabinol o Δ^8 THC, el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN), el cannabigerol y el cannabicrómeno (CBC) (3).



Imagen 1. Cannabis Sativa.

Figura 1. Cannabinoides: Δ^9 THC o Tetrahidrocannabinol y CBD o Cannabidiol. (8)



estimulantes del apetito, mientras que al CBD se le atribuyen propiedades neuroprotectoras, antiinflamatorias, analgésicas, inmunosupresoras, antinauseosas, hipnóticas y ansiolíticas, además de ser un cannabinoide no psicoactivo. Otra de las propiedades que CBD es que contrarresta la psicoactividad del Δ^9 THC (3).

Sistema endocannabinoide

El control primario de excitabilidad cortical lo realizan los neurotransmisores GABA (Ácido Aminobutírico) y Glutamato. Aunque existen otros sistemas moduladores que interactúan con este mecanismo primario, mediados por la acetilcolina, monoaminas, histamina, serotonina, endorfinas, adenosina y como no, entre los que se encuentra, el sistema endocannabinoide (9).

Este sistema está relacionado con muchas funciones vitales, entre las que se incluyen las asociadas a la consciencia (la percepción, el aprendizaje, la memoria, la cognición, el estado de ánimo, el sueño, la recompensa, la motivación, el apetito y el dolor) y algunas de las que no somos conscientes (la regulación cardiovascular, el control motor, la actividad endocrina, las reacciones inmunes y el metabolismo) (9).

El sistema endocannabinoide está formado por una serie de receptores cannabinoides (CB_1 y CB_2) y unos ligandos naturales endógenos, como la Anandamida (N-araquidonoiletanolamina, EAE) y la 2-AG (2-araquidonoilglicerol) (figura 2).

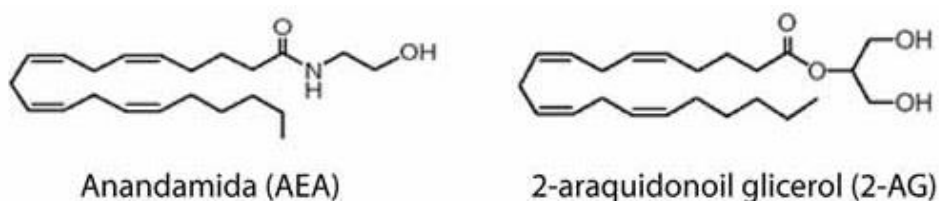


Figura 2. Principales endocannabinoides (8).

Los receptores cannabinoides principales se denominan por las iniciales CB y un subíndice que indica el orden en que fueron encontrados, por lo que tenemos los receptores CB_1 y CB_2 . Aunque recientemente se han descubierto dos nuevos receptores, el CPR55 y el receptor huérfano GPR119 (6).

El receptor CB_1 está extensamente distribuido por el sistema nervioso central, neocortex, ganglios basales, cerebelo y sistema límbico incluyendo hipocampo y amígdala, hipotálamo, protuberancia y médula (6,9).

Los receptores CB₂ se localizan principalmente en células y tejidos del sistema inmune lo que incluye al bazo, el timo, las amígdalas, los linfocitos y los macrófagos, aunque también podemos encontrar en el cerebro (9).

Los agonistas de estos receptores o cannabinoides endógenos como la Anandamida y la 2-AG, a diferencia de otros neurotransmisores, se sintetizan a demanda por diversas vías enzimáticas en el mismo momento en que se necesitan, como respuesta a un aumento de la concentración de calcio intracelular generada por una despolarización neuronal. Después de su liberación, se inactivan rápidamente por hidrólisis enzimática y la recaptación neuronal. Esta producción de endocannabinoides se produce como respuesta a una intensa actividad del Sistema Nervioso Central (6,9).

Se puede decir que el Sistema Endocannabinoide actúa como regulador de multitud de sistemas de regulación fisiológica, tales como el sistema endocrino, neurotransmisor, metabolismo, sueño, remodelado óseo y sistema inmune (9).

5.2. INTERACCIONES DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE.

Interacción con el sistema endocrino.

La acción del Sistema Endocannabinoide en el Sistema Endocrino tiene un efecto inhibitorio, produciéndose una alteración de las hormonas sexuales, tiroideas y del crecimiento. Produce un efecto negativo en el sistema hipotálamo-hipófiso-gonadal, disminuyendo la secreción tanto de la hormona LH como de la FSH. Además, los machos son más sensibles al efecto de los cannabinoides produciéndose alteraciones en la función sexual, inhibición de espermatogénesis, motilidad y capacitación espermática. También se produce una interacción con el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, inhibe la secreción de la hormona ACTH (adrenocorticotropa) y de glucocorticoides, impidiendo la activación del eje ante un estímulo estresante (9).

Interacción con el sistema neurotransmisor.

El sistema Endocannabinoide actúa como un inhibidor de la liberación de neurotransmisores en el cerebro, tanto excitadores e inhibidores como por ejemplo, GABA, Glutámico, dopamina, acetilcolina, serotonina y noradrenalina. Este efecto regulador modifica la plasticidad neuronal produciendo efectos fisiológicos sobre el aprendizaje, la memoria, procesos de recompensa, funciones motoras, control del apetito y respuesta al dolor (9).

Interacción con el metabolismo y el balance energético.

Otro de sus interacciones las produce en áreas mesolímbicas del cerebro, concretamente actuando como mediadores orexígenos. Varios estudios afirman que bajo condiciones de ayuno aumentan los niveles de Anandamida y 2-AG, además de que dichos niveles de endocannabinoides están influenciados por la dieta. Por ejemplo, las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados y el aceite de oliva aumentan los niveles de Anandamida.

Los endocannabinoides estimulan el hipotálamo produciendo un aumento del apetito, a la vez que tiene efectos lipogénicos y diabetogénicos.

La interrelación entre los sistemas Nervioso Central, el Sistema Endocrino y el Sistema Endocannabinoide permite un control eficaz del balance energético, lo que da pie al uso de los cannabinoides para tratar multitud de enfermedades (9).

El Sistema Cannabinoide activa los diferentes receptores en función de la demanda, el cannabis al actuar como un agonista de los receptores cannabinoides, produce una activación de todos los receptores cannabinoides a la vez, lo que produce una respuesta en todas las áreas donde estos se sitúan, lo cual explica su potencial como tratamiento de multitud de patologías y como no, de algún que otro efecto no deseado (9).

5.3. POTENCIAL TERAPÉUTICO DEL CANNABIS

CONTROL DEL DOLOR CRÓNICO (oncológico, neuropático)

El dolor neuropático se define como una enfermedad del sistema nervioso central y/o periférico, desarrollada cuando los nervios del sistema nervioso central o periférico se dañan o el sistema sensorial deja de funcionar con normalidad (10). En esta definición se incluyen pacientes con esclerosis múltiple o lesión de la médula espinal y la lesión del nervio central o la neuropatía diabética y la producida por el VIH (10,11). En todos estos casos, el dolor no protege ni apoya la curación por lo que podría definirse como una “mala adaptación” (10).

Actualmente, los tratamientos farmacológicos convencionales para el dolor neuropático no son del todo efectivos y los pacientes refieren un alivio parcial del dolor, por lo que es necesario el estudio de terapias alternativas (10).

Como se ha comentado anteriormente, los receptores cannabinoides se localizan en regiones neuroanatómicas que intervienen en la modulación y neurotransmisión de los estímulos dolorosos, por lo que una activación del Sistema Endocannabinoide mediante un cannabinoide externo puede inhibir las respuestas a estas señales de dolor, lo que puede significar un prometedor tratamiento para este tipo de pacientes (8,11).

Se ha demostrado que tras la aplicación de dosis estandarizadas de Δ^9 THC, se ha producido una respuesta lineal a la dosis administrada, produciéndose incluso un efecto techo al llegar a la parte superior de la curva dosis-efecto. Por tanto es evidente que se produce un alivio del dolor. En un estudio en particular, los participantes realizaron una encuesta con una escala para medir el dolor desagradable, validada en los estados del dolor amplificados por la agitación emocional. Los resultados fueron que el cannabis no sólo reduce el dolor sino que además reduce el componente emocional de la experiencia dolorosa de la misma forma (11).

Sin embargo, autores como Zvolensky no están de acuerdo y ven esta característica particular del cannabis como una expresión de “estrategia de afrontamiento desadaptativo” por parte de los pacientes (12).

En cuanto al umbral de dolor al calor no se han encontrado cambios significativos, lo que indica que el cannabis no es del todo adecuado para el control del dolor agudo o postoperatorio. Sin embargo, ciertos experimentos con animales demuestran que tanto los cannabinoides endógenos como externos no sólo producen un efecto analgésico, sino que además pueden interactuar con los opioides para potenciar sus efectos y de esta manera poder reducir las dosis y por tanto sus efectos adversos para el tratamiento del dolor neuropático y agudo (10,11,12).

Se debe destacar que para la mayoría de los pacientes con dolor crónico que participaron en los estudios, los posibles efectos secundarios del uso continuado de Cannabis eran identificables, aunque no llegan a ser trascendentes o tener la suficiente relevancia como para dejar el tratamiento. Por lo que entendemos que los efectos negativos del uso del cannabis no son relevantes en comparación con los efectos positivos del tratamiento (10).

ANTITUMORAL, ANTIHEMÉTICO Y OREXÍGENO. (Cáncer y VIH)

Los tratamientos actuales para cualquier tipo de cáncer, se basan en la radioterapia y los citostáticos. Tratamientos efectivos pero altamente tóxicos y con gran cantidad de efectos secundarios. De modo alternativo y desde el objeto de trabajar en la búsqueda de nuevos tratamientos antineoplásicos con muchos menos efectos adversos, aparecen los cannabinoides como una alternativa con un gran potencial (2). Algunos estudios han demostrado las propiedades antineoplásicas de los cannabinoides como informaba en 1998 Petrocellis, Bifulco, di Marzo *et al* (13,14), refieren las propiedades antiproliferativas en células de cáncer de seno; en 2001 Gúzman *et al* refieren el control desempeñado por los cannabinoides en la decisión de supervivencia o muerte celular (15) y en 2003 propuso la inhibición de la angiogénesis tumoral por los cannabinoides (16); en el mismo

año Blázquez *et al* informó que inhiben el factor de crecimiento endotelial en gliomas (17,18).

Sarfraz *et al* y Nithipatikon *et al* en 2005 informaron de las posibilidades de este tratamiento para el control y tratamiento del cáncer de próstata (19,20); y en 2006 Grimaldi *et al* reafirmaron la acción de la Anandamida sobre las células del cáncer de seno (21). Al año siguiente, DeMorrow *et al* descubrieron la acción de los endocannabinoides en el crecimiento del colangiocarcinoma (22) y en este mismo año, se publicó una revisión sobre las propiedades de los endocannabinoides como supresores de la angiogénesis y la invasión tumoral por parte de Bifulco, Laezza, Gazzero y Pentimalli (2,6,22).

En resumen, se ha demostrado un efecto antitumoral de cannabinoides como el THC, CBD, CBG, CBC, CBDA y Δ^8 - THC, en muchos tipos de cáncer como el de mama, pulmón, próstata, piel, hígado, glioblastomas, linfomas y leucemias (23,24).

Sin embargo, algunos estudios realizados con THC (tetrahidrocannabinol) muestran un efecto bifásico en las células tumorales dependiente de la dosis de cannabinoide. La administración en dosis altas de THC inhibe la proliferación de las células tumorales pero cuando se administran dosis bajas del mismo principio activo, se activan los receptores CB2 que disminuyen la respuesta inmune frente al tumor, permitiendo su proliferación (24).

Sin embargo, los cannabinoides no sólo son una posible alternativa a los tratamientos antineoplásicos actuales, sino que además pueden ser utilizados como tratamiento adyuvante por sus propiedades antieméticas y orexígenas, contrarrestando así algunos de los efectos adversos de los citostáticos. Se ha demostrado una eficacia superior de la Nabilona® y el Dronabinol® al placebo y a otros tratamientos antieméticos como la Clorperacina® o la Metoclopramida® en pacientes en tratamiento con quimioterapia. Dentro de los grupos de pacientes oncológicos en los que se ha demostrado su eficacia como antiemético, destaca las mujeres con cáncer de seno (3).

Se debe destacar que en algunos estudios (3,6), los pacientes describen efectos secundarios al tratamiento con cannabinoides, tales como somnolencia, sequedad de la boca, disforia y alteraciones visuales, y sin embargo, muchos pacientes manifestaron su preferencia por los cannabinoides tras ciclos de quimioterapia. La somnolencia y la disforia pueden considerarse en el contexto del paciente oncológico, más como otro efecto terapéutico que como un efecto adverso, según sugieren algunos autores (3,6).

Las propiedades antieméticas y orexígenas del cannabis no sólo tienen aplicación para contrarrestar los efectos de los tratamientos quimioterápicos sino que puede ser de gran

utilidad en el síndrome anorexia-caquexia de pacientes oncológicos terminales o pacientes con VIH en tratamiento con antirretrovirales (3,6).

Se ha confirmado que los efectos del Dronabinol® son superiores al placebo, pero no llegan a ser superiores al Megestrol® para mantener el apetito y el peso, sin embargo, no tiene los efectos secundarios del Megestrol®, como pueden ser la impotencia y los episodios trombóticos (3,6). En estudios realizados con pacientes con VIH los pacientes refieren mejorías significativas de las náuseas y aumento del apetito; en otros estudios realizados con pacientes con SIDA en fase terminal referían una mejoría en las infecciones gastrointestinales que no respondían a otros tratamientos y en otros casos, en pacientes con tratamiento antirretrovirales, indican que las náuseas se redujeron a la mitad tras ser tratados con Dronabinol® (6).

Por otro lado, ciertos estudios sugieren que el uso, prolongado en el tiempo, del cannabis potencia sus efectos inmunosupresores del mismo, lo cual podría limitar su uso en este tipo de pacientes. Sin embargo, en un estudio clínico con cannabis inhalado y Dronabinol® por su efecto orexígeno en pacientes con SIDA, no se encontró alteraciones en la carga viral de los pacientes, por lo que no se confirma el efecto inmunosupresor en el uso crónico del tratamiento (6,25).

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS (Espasticidad, dolor neuropático y neuroprotección)

Esclerosis múltiple y ELA

La Esclerosis Múltiple (EM), es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por síntomas como la espasticidad, dolor neuropático, fatiga, depresión, trastornos del sueño, alteraciones de la marcha y disfunción del esfínter, y teniendo en cuenta la escasa efectividad de los tratamientos actuales para el control de la sintomatología, ha provocado una vez más, la búsqueda de terapias alternativas (26).

El beneficio del cannabis para el control de los síntomas de la EM ha sido demostrado en multitud de estudios, aunque sigue siendo un tema controvertido, ya que en algunos estudios no se ha demostrado eficacia (26 ,27). Existen evidencias de mejora en el control de la espasticidad y el dolor neuropático, además de producir un efecto neuroprotector que tiene la capacidad de frenar el avance de la enfermedad (25,26,28,29).

También se le atribuyen propiedades inmunomoduladoras, aunque sólo se produce a dosis altas de cannabinoides y se desconoce aún su importancia en cuanto a esta enfermedad (30,31).

En todos los estudios, la consciencia de los beneficios potenciales del cannabis es mayor entre sus consumidores habituales, tanto para uso médico como para uso recreativo, y los principales motivos para no consumir la planta se basan en las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos a largo plazo, la ilegalidad del producto y el origen del producto. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con EM apoyan una legalización de la marihuana y están dispuestos a consumir cannabis bajo prescripción médica una vez legalizado para el control de los síntomas (26,32).

Los resultados en todos los estudios sobre la posible reducción de los síntomas en la EM por el consumo de cannabis, no son concluyentes, ya que existen resultados contradictorios. Algunos estudios sugieren que el propio cannabis produce un efecto placebo entre los consumidores, por las propiedades que se le atribuyen socialmente, lo cual interfiere en la objetividad de los resultados. Sin embargo, los estudios sugieren que si existen diferencias significativas entre el Sativex® y el placebo en cuanto al control de la espasticidad, el dolor neuropático, síntomas urinarios en este tipo de pacientes (32).

También se ha demostrado que el uso de la Nabilona (Cesamet®), administrando 1mg en días alternos, mejora los espasmos, la nicturia y en general, el bienestar de los pacientes con EM.

En otros fármacos con un cannabinoides como principio activo, como por ejemplo el Dronabinol, sólo se han encontrado beneficios moderados en el control de los síntomas de esta enfermedad (32).

Ante la falta de estudios con resultados consistentes para el control de la sintomatología de esta enfermedad, se ha retrasado la aceptación de fármacos basados en cannabinoides y por ahora se mantienen como fármacos de segunda o tercera línea, y sólo en los casos en que no se obtienen buenos resultados con los tratamientos convencionales (32).

Epilepsia.

Algunos cannabinoides como el CBD (cannabidiol), producen una disminución de las concentraciones plasmáticas de calcio y junto con el antagonismo CB1, le proporciona propiedades anticonvulsivantes, lo cual supone un tratamiento alternativo para la epilepsia (8,33).

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia anticonvulsiva el CBD en pacientes resistentes a los tratamientos antiepilépticos comunes o en Síndrome de

Dravet entre otros, los cuales son en su mayoría niños (34). En la mayor parte de los casos los padres manifestaron una notable reducción de las crisis además de unos efectos secundarios del tratamiento con CBD positivos.

Los antiepilépticos comunes tienen como efectos secundarios la irritabilidad, el insomnio y el comportamiento agresivo, pero sin embargo, los niños tratados con cannabis, presentaban beneficios sobre la cognición, el estado de ánimo, y el sueño, lo que hace que el tratamiento sea bien tolerado por los pacientes. Este es un motivo por el cual muchos padres de niños que han participado en estudios, continúen tratando a sus hijos con este cannabinoide (34,35).

Alzheimer y Parkinson.

Ambas enfermedades son enfermedades neurodegenerativas, por lo que se ha estudiado la posibilidad de utilizar las propiedades neuroprotectoras del cannabis.

El Alzheimer se caracteriza por la pérdida neuronal y disminución de la cognición producida por los depósitos de β -amiloide y deficiencia de acetilcolina. Aunque el efecto terapéutico del cannabis en esta patología aún no está claro, sí que se conoce la capacidad de THC para disminuir el acumulo de β -amiloide y mejorar la disponibilidad de la acetilcolina (36,37).

En cuanto al Parkinson, el potencial terapéutico del cannabis está en controversia. Algunos autores sugieren que mejora la disponibilidad de dopamina mientras que otros niegan su efecto o argumentan falta de estudios que corroboren su efecto (8,38,39). Sin embargo, existe conformidad en la propiedad de disminuir la discinesia producida por el tratamiento con levodopa (38,39).

NEUROPROTECTOR (estrés oxidativo y antiinflamatorio).

El estrés oxidativo es un factor más a tener en cuenta cuando estudiamos el sistema inmune, la lucha contra patógenos y el principio de la reparación de tejidos, sin embargo, un exceso de estrés oxidativo y su prolongación en el tiempo, también ocasionar daños en tejidos y órganos, afectando a su funcionalidad (40).

Tanto el cannabidiol, el THC y otros cannabinoideos han demostrado que son potentes antioxidantes (40). Su capacidad de neuroprotección ha sido probada en cultivo de células neuronales de ratas tras ser inyectadas con productos químicos como la rotenona, lactacistina y paraquat, que aunque no pudo evitar el daño neuronal, si redujo la gravedad de los daños (41).

También se han obtenido resultados prometedores de agonistas de los receptores CB entre ellos el TAK-937, que produce neuroprotección tras un accidente cerebrovascular isquémico, no solo por la capacidad de reducción de glutamato (liberado tras la isquemia) y las propiedades antiinflamatorias (42,43,44,45), sino por producir a su vez, hipotermia. Este cannabinoide puede no sólo contribuir a la neuroprotección, sino que también mejoró la recuperación de las funciones neurológicas evaluadas en diversos estudios (42,43,44,45).

Otros estudios han probado su posible aplicación en el tratamiento del daño cerebral tras un episodio de isquemia hipóxica en neonatos. Utilizando la hipotermia como terapia para reducir la muerte y/o discapacidad después de este episodio, se concluye que no todos los recién nacidos responden positivamente a este tratamiento, sobre todo los casos más graves. Por ello, es necesaria la búsqueda de nuevas terapias que puedan ser utilizadas conjuntamente con la hipotermia inducida para reducir las consecuencias de la isquemia hipóxica, y las propiedades antiinflamatorias y capacidad para reducir el estrés oxidativo. Tampoco se han obtenido resultados concluyentes al relacionar cómo funciona el tratamiento en cerebros inmaduros (46,47).

Las propiedades antiinflamatorias del cannabis no solo se limitan al SNC sino en todas las zonas en las que se encuentran los receptores CB. Ciertos estudios argumentan que el CBD tiene propiedades cardioprotectoras, por sus acciones antiinflamatorias, antioxidantes y antinecróticas de este principio activo. De modo que cuando se administra en fases agudas inmediatamente antes de la aparición de la isquemia, reduce las arritmias ventriculares y disminuye el tamaño del infarto, e incluso también reduce el tamaño del infarto si se administra en la fase de reperfusión, lo que es clínicamente más relevante (47,48).

GLAUCOMA.

El glaucoma es una neuropatía degenerativa causada principalmente por un aumento de la presión intraocular. Este aumento de presión dificulta la llegada de sangre a la retina y afecta al tejido conectivo de la cabeza del nervio óptico, dando como resultado, la ceguera (1).

Se ha confirmado que el Δ^9 THC, tiene un efecto hipotensor dosis-dependiente, tras ser administrado por diferentes vías (1,3).

El proceso de neurodegeneración ocasionado por el glaucoma se da en tres pasos: daño axonal primario, la muerte de la neurona dañada y daño y muerte de las células adyacentes, lo cual se conoce como degeneración secundaria. Tras la muerte de las

neuronas con daño primario, se liberan agentes citotóxicos como el glutamato que provocan daño y muerte en las demás neuronas (1,49).

En este caso, el efecto neuroprotector del cannabis, ayuda a disminuir esta degeneración secundaria e incluso se ha probado su efecto en células ganglionares de la retina sometidas a estrés oxidativo (1,50).

El principal efecto secundario es la psicoactividad del cannabinoide utilizado, por lo que se están probando con otros cannabinoides no psicoactivos, como el WIN 55212-2 (50) y el O-2545 (51), con los que se están teniendo buenos resultados, además de buscar nuevas formas de administración con menos afectación sistémica, como la aplicación tópica (1).

DIABETES.

Como se ha citado anteriormente, tanto el sistema endocannabinoide con sus ligandos endógenos anandamida y 2- araquidonoilglicerol como los fitocannabinoides como el Δ^9 THC, juegan un papel muy importante en el balance energético. En un primer momento se creía que este sistema sólo estaba relacionado con la ingesta de energía pero se ha demostrado que los receptores CB1 están relacionados con un mejor almacenamiento de la energía en el tejido adiposo y por tanto en la reducción del gasto de energía. Esto influye tanto en el metabolismo de los lípidos como en el metabolismo de la glucosa (52). Por el contrario, los receptores CB2 tienen un efecto opuesto (53).

El sistema endocrino conjuntamente con el endocannabinoide normalmente realiza un buen control sobre este balance energético, pero en el caso de que se produzca un descontrol puede influir en el desarrollo de dislipemia, obesidad y diabetes tipo 2. La utilización de antagonistas de los receptores CB1 y agonistas de los CB2, pueden ser una terapia para el control de estos trastornos metabólicos (52,53).

La diabetes va acompañada de inflamación y estrés oxidativo, que juegan un importante papel en el desarrollo de las complicaciones diabéticas, tales como la neuropatía (dolor neuropático, alodinia), nefropatía, retinopatía y disfunción cardiovascular diabética (48,53). Las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de cannabinoides como el CBD y el Δ^9 THC, nuevamente tienen aplicación en todas y cada una de estas complicaciones de la enfermedad (8,31,40,52,53,54).

También existen evidencias de la posible utilización de CBD para retrasar el daño en las células β pancreáticas en la diabetes tipo 1 (52).

5.4. EFECTOS ADVERSOS.

Algunos autores coinciden en que el cannabis es potencialmente adictivo, debido a su capacidad de activar el sistema de recompensa, por lo que su consumo crónico puede desencadenar tolerancia y dependencia, aunque no se ha descrito en pacientes que lo utilizan con fines terapéuticos (3). Sin embargo, el posible síndrome de abstinencia no es tan grave como producido por otras drogas. (6,8)

Como se ha comentado anteriormente, el principal problema del uso del cannabis y que dificulta su utilización, es su psicoactividad. Comienza con sensación de relajación, alegría y locuacidad, pero a largo plazo ocasiona problemas de memoria, comportamientos depresivos e incluso psicosis. Estos efectos son producidos principalmente por un cannabinoide, el THC, al activar los receptores CB1 (10).

Los efectos psicoactivos producidos por el THC, tienen un componente personal, que influye directamente en la gravedad de los síntomas. Estos efectos están influenciados por la tolerancia del propio paciente, dosis administrada, duración del tratamiento e incluso la percepción subjetiva de cada individuo (10).

Sin embargo, no tiene ningún efecto potencialmente nocivo como ocurre con otros fármacos de uso común, por lo que su uso o sobredosificación no conlleva riesgo de muerte (12).

La administración conjunta de THC y CBD (cannabinoide no psicoactivo) (25), utilización de agonistas de los receptores CB2 o la creación de formulaciones de acción local que no atraviesen la barrera hematoencefálica, son un buen método para evitar los efectos adversos y así poder aprovechar las múltiples utilidades terapéuticas de estos fármacos (8).

5.5. FÁRMACOS DISPONIBLES EN EL MERCADO.

A pesar de no ser fármacos de primera elección, los medicamentos con cannabinoides como principio activo están aprobados y disponibles en multitud de países como Estados Unidos, Canadá, Alemania, Austria, Finlandia, Portugal, Argentina, Israel, Nueva Zelanda y España (8).

Estos son algunos de los medicamentos disponibles en el mercado:

- Sativex®: Contiene Cannabidiol (CBD) y Dronabinol (THC sintético). Formulado en forma de spray que se aplica bajo la lengua. Indicado como tratamiento adyuvante para el alivio de la espasticidad y el dolor neuropático de la esclerosis múltiple y dolor oncológico. Disponible en España (8).

- Marinol ® y Elevat ®: El principio activo es el Dronabinol. Formulado en forma de cápsulas y está indicado para combatir la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA y las náuseas y los vómitos en pacientes con cáncer. Está clasificado junto a la morfina en cuanto a sus restricciones. Usado en EEUU, Canadá, Reino Unido, Sudáfrica e Israel (8).
- Nabilone ® y Cesamet ®: El principio activo es la Nabilona (análogo sintético del THC), y está disponible en forma de cápsulas duras. Indicado para la prevención de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia en pacientes que no ha tenido una respuesta adecuada a los antieméticos convencionales. Comercializado en algunos países y disponible en España (3,8).
- Rimonabant®, en un principio se utilizaba para el tratamiento de la obesidad, pero fue retirado del mercado debido a sus efectos adversos psiquiátricos, entre lo que destacaban la depresión y las ideas suicidas (8).

6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El Cannabis como opción terapéutica plantea ciertas cuestiones que deberían ser revisadas y subsanadas si se pretende generalizar este producto como un medicamento de uso habitual.

El Cannabis no es un producto estandarizado por ello que el cannabis medicinal debe estar etiquetado con concentraciones y pureza, lo cual no resulta fácil debido a la gran cantidad de variedades que existen y diferencias en las concentraciones de sus diferentes principios activos en función de su forma de cultivo y posterior tratamiento de la planta, además, de un más que necesario control de calidad que garantice que es un producto libre de agentes químicos, hongos, etc. Ello supone que debe estar debidamente etiquetado, figurando en las mismas las restricciones y advertencias de su uso como cualquier otro medicamento (10,11,34).

Está demostrado que muchos pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales, siendo insuficientes o inefectivos para el control de sus enfermedades o los efectos secundarios de otros tratamientos. Sin embargo, a pesar de su demostrada eficacia, los cannabinoides siguen siendo una alternativa terapéutica de segunda o tercera línea (6).

En cuanto a los efectos adversos, la psicoactividad de algunos compuestos puede ocasionar entre otros efectos, pérdidas de la capacidad de cognición y el aprendizaje, lo cual puede limitar su uso al interferir en la vida diaria de ciertas personas (10,11). Sin embargo, no todos los pacientes los ven de la misma forma. En el tratamiento de ciertas

enfermedades que desarrollamos, algunos efectos adversos como la relajación, se pueden interpretar como un efecto terapéutico más (3).

En este caso, la administración conjunta de cannabinoides modula la acción de cannabinoides con efecto psicoactivo como el THC. Este es el caso del CBD, el cual se está usando conjuntamente en las formulaciones de algunos fármacos. Sin embargo, pacientes que habían recurrido al consumo de la planta de Cannabis Sativa para tratar sus dolencias antes de utilizar los preparados comerciales, afirman que prefieren el cannabis a sus derivados sintéticos (3,11).

Tanto las afirmaciones de los pacientes como los resultados obtenidos en los diferentes estudios, sugieren que el cannabis fumado produce un efecto más rápido y eficiente en el cerebro, sin embargo tiene el inconveniente de inhalar los residuos de la combustión con los consecuentes riesgos de padecer enfermedades respiratorias y cáncer. La forma de administración ingerida, por otra parte, tiene un efecto impredecible y una biodisponibilidad incierta, ya que gran parte de los cannabinoides se degradan en el proceso de digestión. Por tanto, la mejor forma de administración del medicamento es la aplicación sublingual (Sativex®) o vaporizado (25).

Hasta ahora no todos los pacientes pueden acceder al cannabis medicinal, por lo que muchos pacientes, alentados por las posibilidades terapéuticas que se le atribuyen a la planta, recurren a conseguirlo de manera ilícita para tratar sus respectivas enfermedades, y esto es algo que se puede ver en pacientes de cualquier nivel social. El consumo de cannabis no se limita a una clase social o un grupo de edad, es una actividad ampliamente extendida que abarca desde jóvenes adolescentes hasta personas de la tercera edad y desde las clases sociales más bajas hasta las más altas (25).

Por último decir, que al ser un cultivo estacional, los usuarios de la marihuana terapéutica que deciden tratarse por su cuenta, corren el riesgo de interrumpir su tratamiento y potencial subsiguiente empeoramiento de los síntomas, por imposibilidad de poder obtenerlo, además de obtener un material vegetal de origen incierto y sin ningún control fitosanitario (26).

El cannabis es una planta capaz de producir cuerdas, tela, papel, alimento y además tratar a los enfermos con diferentes patologías. Su interacción con el sistema endocannabinoide y con los diferentes sistemas fisiológicos, le proporcionan una gran cantidad de propiedades terapéuticas. Pero a día de hoy y a pesar de los prometedores resultados clínicos obtenidos, en gran cantidad de estudios y en pacientes que ya lo utilizan, el cannabis sigue sin ser un tratamiento de primera elección.

Actualmente el cannabis sigue siendo una droga ilegal, y consumida por sus característicos efectos psicoactivos, lo cual no le proporciona una buena imagen ante la

sociedad. Sin embargo, con la desmitificación de su uso con fines únicamente lúdicos, el uso de cannabinoides no psicoactivos que reduzca sus efectos adversos y la utilización de vías de administración adecuadas, el cannabis se podría convertir en una alternativa terapéutica para gran cantidad de pacientes lo que podría suponer, una notable mejora en su calidad de vida.

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Zozaya Aldana B., Medina Rodríguez I., Tamayo Pineda N. Cannabinoides y su posible uso en glaucoma. *Rev Cubana Far.* 2011;45 (3): 439-48.
2. Mayorga F., Cárdenas R. Los endocannabinoides: una opción terapéutica para el tratamiento del cáncer. *Vitae.* 2009;16(2): 263-71.
3. Duran Delmàs M., Capellà Hereu D. Uso terapéutico de los cannabinoides. *Adicciones.* 2004;16(2): 143-52.
4. Waldo Zuardi A. History of cannabis as a medicine; a review. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006;28(2): 153-7.
5. Ware M., Doyle C., Woods R., Lynch M., Clark A. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain.* 2002;102: 211-16.
6. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides. Actualización sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides. Departamento de bioquímica y biología molecular. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009. Disponible en: www.seic.es
7. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España 2009. Determinantes de Salud. Consumo de Drogas. INE.com: 2009. [acceso el 20 de Marzo de 2015]. Disponible en: www.ine.es
8. Fraguas-Sánchez A. I., Fernández-Carballido A. M., Torres-Suárez A. I. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An. Real Acad. FARM.* 2014;80(3): 555-77.
9. Ashton C.H., Moore P.B. Endocannabinoid system dysfunction in mood and related disorders. *Acta Psychiatr. Scand.* 2011;124: 250-61.
10. Wilsey B., Marcotte T., Deutsch R., Gouaux B., Sakai S., Donaghe H. Low-dose vaporized cannabis significantly improves neuropathic pain. *J.Pain.* 2013;14(2): 136-48.
11. Wilsey B., Marcotte T., Tsodikov A., Millman J., Bentley H., Gouaux B., *et al.* A randomized, placebo- controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J. Pain.* 2008;9(6): 506-21.
12. Bostwick J.M. The use of cannabis for management of chronic pain. *Gen. Hosp. Psych.* 2014;36: 2-3.
13. Burstein S., Salmonsen R. Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation. *Bioorg. Med. Chem.* 2008;16(2): 9644-51.

14. Caffarel M.M., Sarrió D., Palacios J., Guzman M., Sánchez C. Delta-9-Tetrahydrocannabinol inhibits cell cycle progression in human breast cancer cells through Cdc2 regulation. *Cancer Res.* 2006;66(13): 6615-21.
15. Guzmán M., Sánchez C., Galve-Roperh I. Control of the cell survival/death decision by cannabinoids. *J. Mol. Med.* 2001;78(11): 613-25.
16. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3(10): 745-55.
17. Blázquez C., Llanos Casanova M.M., Planas A., Gómez del pulgar T., Villanueva C., Fernández-Aceño M.J. *et al.* Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *Faseb J.* 2003;17(3): 529-31.
18. Blázquez C., González-Feria L., Álvarez L., Hato A., Llanos Casanova M., Guzmán M. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 2004;64(16): 5617-23.
19. Sarfaraz S., Afaq F., Adhami V.D., Mukhtar H. Cannabinoid Receptors as novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res.* 2005;65(5): 1635-41.
20. Nithipatikon K., Endsley M.P., Isbell M.A., Wheelock C.E., Mammock B.D., Campbell W.B. A new class of inhibitors of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis and invasion of prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005;332(4): 1028-33.
21. Grimaldi C., Pisanti S., Laezza C., Malfitano A.M., Di Marzo V., Bifulco M. *et al.* Anandamide inhibits adhesion and migration of breast cancer cells. *Exp. Cell Res.* 2006;312(4): 363-73.
22. Bifulco M., Laezza C., Gazzero P., Pentimalli F. Endocannabinoids as emerging suppressors of angiogenesis and tumor invasion (review). *Oncology Reports.* 2007;17(4): 813-6.
23. Brown I., Cascio M. G., Rotondo D., Pertwee R.G., Heys S. D., Wahle K.W. Cannabinoids and omega-3/6 endocannabinoids as cell death and anticancer modulators. *Prog Lipid Res.* 2013;52(1): 80-109.
24. Alexander A., Smith P. F., Rosengren R. J., Cannabinoids in the treatment of cancer. *Cancer Lett.* 2009; 285(1): 6-12.
25. Woolridge E. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 29(4): 358-67.
26. Martínez-Rodríguez J. E., Munteis E., Carreño M., Blanco Y., Roquer J., Abanades S., Graus F., *et al.* Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: Fulfillment of patients' expectations? *J. Neurol. Sci.* 2008; 273: 103-7.
27. J. Rog. D. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis- A review of clinical studies. *Immunobiology.* 2010; 215: 658-72.

28. Baker D., Jackson S. J., Pryce G. Cannabinoid control of neuroinflammation related to multiple sclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 2007; 152(5): 649-54.
29. Fernández-Ruiz J., Romero J., Velasco G., Tolón R. M., Ramos J. A., Guzmán M. Cannabinoid CB2 receptor, a new target for controlling neural cell survival? *Trends Farmacol. Sci.* 2007; 28(1): 39-45.
30. Tanasescu R., Constantinescu C. S. Cannabinoids and the immune system: an overview. *Immunobiology.* 2010; 215(8): 588-97.
31. Croxford J. L., Yamamura T. Cannabinoids and the immune system: potential for the treatment of inflammatory diseases? *J. Neuroimmunol.* 2005; 166 (1-2): 3-18.
32. Rog D. J. Cannabis-based medicines in multiple sclerosis- A review of clinical studies. *Immunobiology.* 2010; 215: 658-72.
33. Ryan D., Drysdale A. J., Lafourcade C., Pertwee R. G., Platt B. Cannabidiol targets mitochondria to regulate intracellular Ca²⁺ levels. *J. Neurosci.* 2009; 29 (7): 2053-63.
34. Porter B., Jacobson CC. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013; 29(3): 574-7.
35. Devinsky O., Cilio R. M., Cross H., Fernández-Ruiz J., French J., Hill C., *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014; 55(6): 791-802.
36. Aso E., Ferrer I. Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: moving toward the clinic. *Front. Pharmacol.* 2014; 5: 1-11.
37. Saito V. M., Resende R. M., Teixeira A. L. Cannabinoid modulation of neuroinflammatory disorders. *Curr. Neuropharmacol.* 2012; 10(2): 159-66.
38. Kogan N.M., Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues. Clin. Neurosci.* 2007; 9(4): 413-30.
39. Ruiz-Valdepeñas L., Benito C., Tolón R. M., Martínez Orgado J. A., Romero J. The endocannabinoid system and amyloid-related diseases. *Exp. Neurol.* 2010; 224(1): 66-73.
40. Booz G. W. Cannabidiol as an emergent therapeutic strategy for lessening the impact of inflammation on oxidative stress. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 51(5): 1054-61
41. Abdel-Salam O. M. E., Youness E. R., Khadrawy Y. A., Mohamed N. A., Abdel-Rahman R. F., Omara E. A. *et al.* The effect of cannabis on oxidative stress and neurodegeneration induced by intrastriatal rotenone injection in rats. *Comp. Clin. Pathol.* 2015; 24: 359-78.

42. Suzuki N., Suzuki M., Murakami K., Hamajo K., Tsukamoto T., Shimojo M. Cerebroprotective effects of TAK-937, a cannabinoid receptor agonist, on ischemic brain damage in middle cerebral artery occluded rats and non-human primates. *Brain Res.* 2012; 1430: 93-100.
43. Schmidt W., Schäfer F., Striggow V., Fröhlich F., Striggow F. Cannabinoid receptor subtypes 1 and 2 mediate long-lasting neuroprotection and improve motor behavior deficits after transient focal cerebral ischemia. *Neuroscience.* 2012; 227: 313-26.
44. Murakami K., Suzuki M., Suzuki N., Hamajo K., Hamajo K., Tsukamoto T., Shimojo M. Cerebroprotective effects of TAK-937, a novel cannabinoid receptor agonist, in permanent and thrombotic focal cerebral ischemia in rats: Therapeutic time window, combination with t-PA and efficacy in aged rats. *Brain Res.* 2013; 1526: 84-93.
45. Rivers-Auty J. R., Smith P.F., Ashton J.C. The cannabinoid CB2 receptor antagonist GW405833 does not ameliorate brain damage induced by hypoxia ischemia in rats. *Neurosci. Lett.* 2014; 569: 104-9.
46. Pazos M. R., Mohamed N., Lafuente H., Santos M., Martínez-Pinilla E., Moreno E. *et al.* Mechanisms of cannabidiol neuroprotection in hypoxic-ischemic newborn pigs: Role of 5HT_{1A} and CB2 receptors. *Neuropharmacology.* 2013; 71: 282-91.
47. Walsh S. K., Hepburn C. Y., Kane K. A., Wainwright C. L. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160: 1234-42.
48. Stanley C. P., Hind W. H., O'Sullivan S. E. Is the cardiovascular system a therapeutic target for cannabidiol? *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 75(2): 313-22.
49. Tomida I., Perwee R. G., Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(5): 708-13
50. Pinar-Sueiro S., Rodríguez-Puertas R., Vecino E. Aplicaciones de los cannabinoides en glaucoma. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2011; 86(1): 16-23.
51. Samudre S., Hosseini A., Lattanzio F. Cannabinoids: a novel treatment for glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92: 0.
52. Di Marzo V., Piscitelli F., Mechoulam R. Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2011; 203: 75-104
53. Horváth B., Mukhopadhyay P., Haskó G., Pacher P. The endocannabinoid system and plant-derived cannabinoids in diabetes and diabetic complications. *Am. J. Pathol.* 2012; 180(2): 432-42.

54. Comelli F., Bettoni I., Colleoni M., Giagnoni G., Costa B. Beneficial effects of a Cannabis Sativa extract treatment on diabetes-induced neuropathy and oxidative stress. *Phytother. Res.* 2009; 23 (12): 1678-84.