



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
CAMPO 1

“Revisión documental de la actividad farmacológica de los fitocannabinoides contenidos en la planta del género *Cannabis* spp. y su potencial farmacoterapéutico”.

TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

PRESENTA:

Jorge Viquez Morales

DIRECTOR:

Dr. en Ciencias Fisiológicas: Cruz Reyes Vázquez

Cuautitlán Izcalli Estado de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. AGRADECIMIENTOS.

A la energía del universo que hace posible que todos los seres vivos coexistamos en este mundo.

A todas las personas que luchan incansablemente por alcanzar sus metas ya que de ellos me inspiro para seguir.

A mis padres, los cuales me han dado la vida, la cual considero que es muy valiosa, además de proporcionarme su paciencia y su apoyo incondicional para mi bienestar.

A mis hermanos, que son unas buenas personas y cada uno me proporciono una enseñanza de vida para luchar contra las adversidades.

A el Dr. Cruz Reyes Vazquez y la M. en C. Lidia Rangel Trujano por asesorarme durante el desarrollo de la tesis, también por su atención, disposición, enseñanza, conocimientos, consejos y sobre todo por escucharme.

Al jurado por su atención, su crítica constructiva, apoyo y decisión.

A todos mis profesores por proporcionarnos su conocimiento a demás de compartirnos su valioso tiempo.

A todos mis compañeros por sus consejos.

A todos mis familiares y a las personas que tengo el gusto de conocer por su presencia y generar mi entorno.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

ÍNDICE:	pág.
1.1. ABSTRACT.....	12
1.2. RESUMEN.....	12
2. INTRODUCCIÓN.....	13
Capítulo I	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
4. HIPÓTESIS.....	16
5. OBJETIVO GENERAL.....	16
6. OBJETIVOS PARTICULARES.....	16
7. CONTEXTO SOCIOPOLÍTICO.....	17
8. METODOLOGÍA.....	21
Capítulo II	
9. CARACTERÍSTICAS DE LA PLANTA <i>Cannabis</i> spp.....	22
9.1. Descripción.....	22
9.2. Distribución.....	25
9.3. Usos.....	26
9.4. Fitoquímica.....	27
9.4.1. Fitocannabinoides.....	29
Capítulo III	
10. COMUNICACIÓN CELULAR.....	33
10.1. Mecanismos de señalización celular.....	33
10.1.1. Tipos de receptores.....	34
10.1.2. Receptores acoplados a proteínas G.....	35
10.1.3. Quinasas y fosfatasa.....	36

10.1.4. Factores de transcripción.....	37
10.1.5. Integración de las vías de señalización.....	38
10.2. Sistema endocannabinoide (SEC).....	39
10.2.1. Cannabinoides endógenos.....	42
10.2.1.1. Araquidonil-etanolamida (AEA).....	44
10.2.1.2. 2-araquidonil-glicerol (2-AG).....	46
10.2.2. Receptores cannabinoides.....	47
10.2.2.1. Receptor cannabinoide 1 (CB ₁ R).....	47
10.2.2.2. Receptor cannabinoide 2 (CB ₂ R).....	50
10.2.2.3. Receptor de potencial transitorio V1 (TRPV ₁).....	51
10.3. Señalización retrograda.....	52

Capítulo IV

11. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FITOCANNABINOIDES EN ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS.....	60
11.1. <i>ACTIVIDAD ANALGÉSICA</i>	62
11.2. <i>ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA</i>	67
11.3. <i>ACTIVIDAD EN LA ESTIMULACIÓN DEL APETITO</i>	71
11.4. <i>ACTIVIDAD ANTIEMÉTICA</i>	73
11.5. <i>ACTIVIDAD EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS</i>	77
11.5.1. <i>Esclerosis múltiple</i>	78
11.5.1.1. <i>Espasticidad muscular</i>	80
11.5.1.2. <i>Disfunción de la vejiga</i>	81
11.5.1.3. <i>Dolor neuropático</i>	82
11.5.2. <i>Enfermedad de Parkinson (EP)</i>	83
11.5.3. <i>Corea de Huntington</i>	85

11.5.4. Síndrome de Tourette (ST).....	86
11.5.5. Epilepsia refractaria.....	88
11.6. OTRAS APLICACIONES MÉDICAS.....	92
11.6.1. Actividad ante COVID-19.....	92
11.6.2. Depresión.....	95
11.6.3. Alzheimer.....	96
11.6.4. Psoriasis.....	97
11.6.5. Enfermedades Inflamatorias Intestinales.....	99
11.6.6. Asma bronquial.....	100
11.6.7. Glaucoma.....	101
11.6.8. Diabetes mellitus.....	103

Capítulo V

12. DISCUSIÓN.....	105
13. CONCLUSIONES.....	106
14. GLOSARIO.....	107
15. BIBLIOGRAFÍA.....	133

ÍNDICE DE FIGURAS

pág.

Figura 1. (Fotografía de un cultivo de estandarizado de una variedad de la planta <i>cannabis</i>).....	23
Figura 2. (Fotografías de los tricomas glandulares típicos de la planta del género <i>Cannabis ssp.</i> 10x, 130x y 270x).....	25
Figura 3. (Representación de la reacción química de descarboxilación de los fitocannabinoides ácidos, para la síntesis de fitocannabinoides neutros)	29

Figura 4. (Modelo celular que representa la unión de una molécula de cannabinoide al receptor acoplado a proteína Gi/o en la membrana celular).....	40
Figura 5. (Sustratos y enzimas involucradas en la síntesis y degradación de los cannabinoides endógenos araquidonil-etanolamida AEA y 2-araquidonil-glicerol 2-AG)	43
Figura 6. (Localización y distribución de los receptores cannabinoides en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano).....	48
Figura 7a. (Modelo celular que representa el mecanismo de acción de la araquidonil-etanolamida (AEA), para la supresión de la neurotransmisión inducida por la despolarización en las neuronas).....	53
Figura 7b. (Modelo celular que representa el mecanismo de acción de el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), para la supresión de la neurotransmisión inducida por la despolarización en las neuronas).....	54
Figura 8. (Modelo celular que representa las vías de transducción de señales desencadenadas por la activación de los receptores cannabinoides).....	56
Figura 9. (Modelo celular que representa la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitogenos (MAPK), mediada por a) Receptores con actividad Tirosina quinasa (RTK) ó por b) Receptores acoplados a proteína G (GPCR)).....	58
Figura 10. (Modelo celular que representa la cascada de transducción de señales, para la activación de factores de transcripción, producida por la unión de cannabinoides, hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y citocinas con su respectivo receptor.....	59
Figura 11. (Estrategias terapéuticas para el tratamiento de alteraciones en el sistema endocannabinoide).....	61
Figura 12. (Modelo celular de las alteraciones epigenéticas inducidas por cannabinoides al unirse a diversos receptores (CB1R y CB2R, GPR55 y TRPV) localizados en la membrana de las células del sistema inmune).....	64
FIGURA 13. (Fotografías que muestran la acción del Δ -9-THC en tumores generados por la inoculación de células cancerígenas de cerebro humano en ratones inmunodeficientes, A) ratón sin tratamiento de Δ -9-THC y B) ratón tratado con Δ -9-THC).....	69

Figura 14. (Representación esquemática de la estructura del virus SARS-Cov-2 y sus cuatro proteínas que lo conforman: proteína S, M, N y E).....93

II. LISTA DE SIGLAS, SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

Δ-8-THC: Delta-8-tetrahidrocannabinol.

Δ-9-THC, THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol.

Δ-9-THCV: Delta-9-tetrahidrocannabivarin.

2-AG: 2-araquidonil-glicerol.

a. C. “antes de Cristo”.

AC: Adenil ciclasa.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AEA: Araquidonil-etanolamida.

AIDPC: Asociación Indígena de Productores de Cannabis.

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.

AMPc/cAMP: *Cyclic adenosine monophosphate* (Adenosín monofosfato cíclico).

ATP: *Adenosine triphosphate* (Adenosin trifosfato).

BHE: Barrera hematoencefálica.

Ca⁺⁺: Calcio.

CB₁R: Receptor cannabinoide 1/ Receptores cannabinoides 1.

CB₂R: Receptor cannabinoide 2/ Receptores cannabinoides 2.

CBC: Cannabinocrómeno.

CBD: Cannabidiol.

CBDA: Ácido Δ-9-cannabinódiolico.

CBDV: Cannabidivarin.

CBE: Cannabielsoina.

CBG: Cannabigerol.

CBL: Cannabiclol.

CBN: Cannabinol.

CBND: Cannabinodiol.

CBNV: Cannabivarol.

CBT: Cannabitriol.

CBV: Cannabivarina.

CBDV: Cannabidivarina.

CDBV: Cannabidivarol.

CGRP: *Calcitonin Gene Related Peptide* (Péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

DAG: Diacilglicerol.

DAGL α : Diacilglicerol lipasa alfa.

DM1/ DM2: Diabetes mellitus tipo1/ Diabetes mellitus tipo2.

DOF: Diario Oficial de la Federación.

ECAII: Enzima convertidora de angiotensina 2.

ECS/SEC: *Endocannabinoid system*/ Sistema endocannabinoide.

EM: Esclerosis múltiple.

EP: Enfermedad de Parkinson.

ERK: *Extracellular signal-regulated kinase* (Quinasa regulada por señales extracelulares).

FAAH: *Fatty Acid Amide Hydrolase* (Amida hidrolasa de ácidos grasos).

FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de medicamentos y alimentos).

GABA: *Gamma-aminobutyric acid* (Ácido gamma-aminobutírico).

GI: Gastrointestinal.

GPCR: *G Protein Coupled Receptor* (Receptor acoplado a proteína G).

GDP: *Guanosine diphosphate* (Guanosin difosfato).

GTP: *Guanosine triphosphate* (Guanosin trifosfato).

IFN γ : Interferón gamma.

IL- β : Interleuquina-beta.

IL-2: Interleuquina-2.

IL-6: Interleuquina-6.

IL-17: Interleuquina-17.

IN: Impulso nervioso.

IR: *Ionotropic Receptor* (Receptor ionotrópico).

JNK, SAPK: *Jun N-Terminal Kinase, Stress-Activated Protein Kinase* (Proteína quinasa activada por estres del extremo N-terminal de c-Jun) .

K⁺: Potacio.

LTD: *Long Term Depression* (Depresión a largo plazo).

MAGL: Monoacilglicerol lipasa.

MAPKs: *Mitogen-activated protein kinases* (Proteinas quinasas activadas por mitogenos).

mR: *metabotropic Receptor* (Receptor metabotrópico).

NAPE: *N-Acyl Phosphatidylethanolamine* (N-acil Fosfatidiletanolamina).

NAPE-PLD: *N-Acyl Phosphatidylethanolamine Phospholipase D* (N-acil fosfatidiletanolamina -específica fosfolipasa D).

NO: *Nitric Oxide* (Óxido nítrico).

NT: Neurotransmisor.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

P: Fósforo.

PGE-2: Prostaglandina E2.

PI3K: *Phosphatidylinositol-3-Kinase* (Fosfatidilinositol- 3-quinasa).

PKA: *Protein Kinase A* (Proteína quinasa dependiente de AMPc).

PKB: *Protein Kinase B* (Proteína quinasa B).

PLC: *Phospholipase C* (Fosfolipasa C).

PLC β : *Phospholipase C beta* (Fosfolipasa C beta).

PLC γ : *Phospholipase C gamma* (Fosfolipasa C gamma).

PLD: *Phospholipase D* (Fosfolipasa D).

POMC: Pro-opiomelanocortinas.

PPAR γ : *Proliferators activated receptors peroxisomes gamma* (Receptor Activado por proliferadores peroxisómicos gamma).

CB1b: Receptor cannabinoide 1b.

ROS: *Reactive oxygen species* (Especies reactivas del oxígeno).

RTK: Receptores con actividad intrínseca tirosina quinasa.

SARS: *Severe acute respiratory syndrome* (Síndrome respiratorio agudo grave).

SAT: Servicio de Administración Tributaria.

SCJN: Suprema Corte de Justicia de la Nación.

SENASICA: Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria.

SNICS: Servicio Nacional de Inspección y Certificación de Semillas.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SNC: Sistema Nervioso Central.

ST: Síndrome de Tourette.

T: Transportador membranar.

THCA: Ácido Δ -9-Tetrahidrocannabinólico.

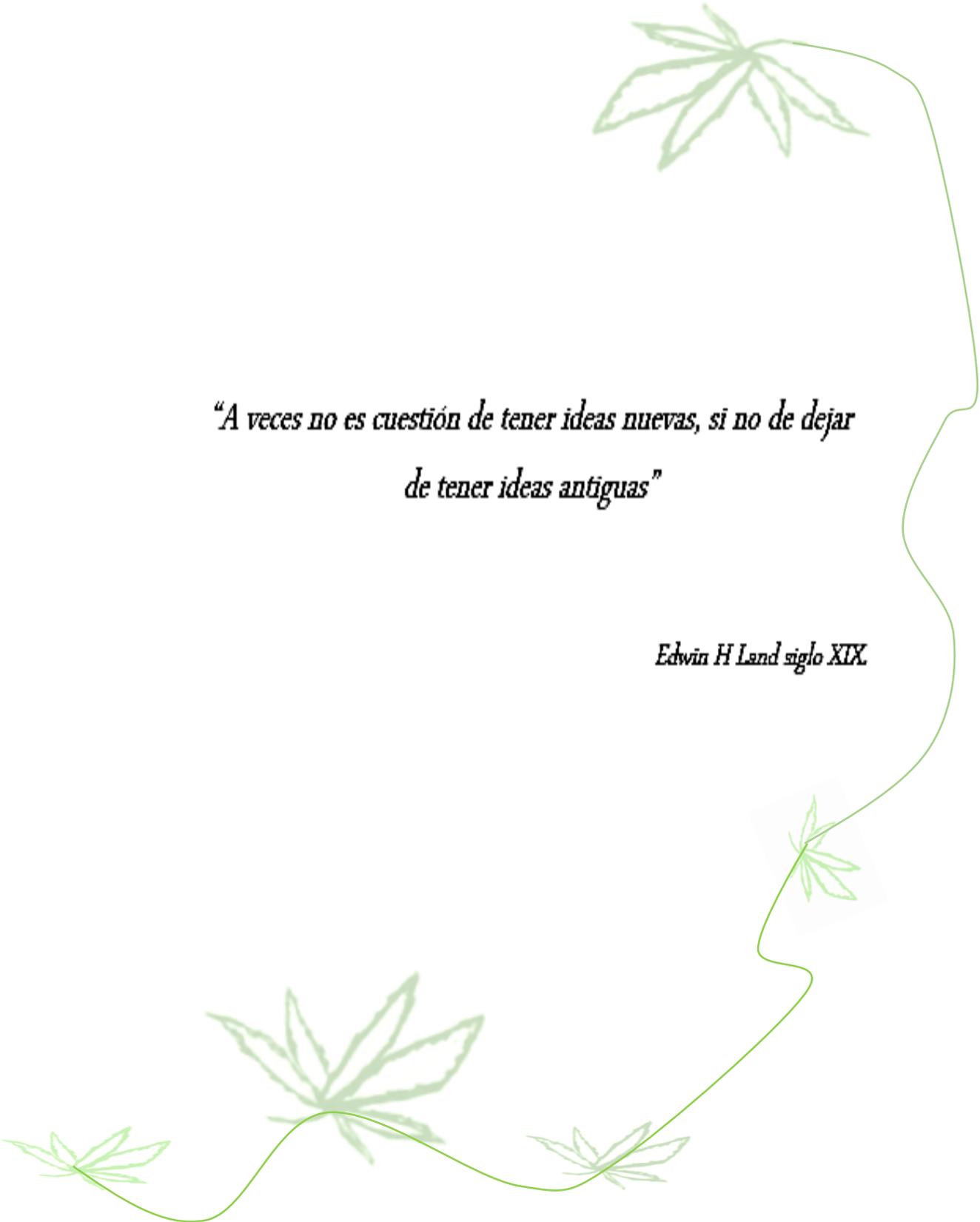
TNF: *Tumor necrosis factor* (Factor de necrosis tumoral).

TRPV₁: *Transient receptor potential cation channel* (Receptores de potencial transitorio V1).

UNODC: *United Nations Office on Drugs and Crime* (Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito).

USA: *United States of America* (Estados Unidos de America).

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor* (Factor de crecimiento endotelial vascular).



*“A veces no es cuestión de tener ideas nuevas, si no de dejar
de tener ideas antiguas”*

Edwin H Land siglo XIX.

1.1. ABSTRACT

We living beings develop communication mechanisms to coordinate the physiological functions of our organism and to adjust its functioning with respect to internal and external conditions. The communication mechanisms are the cellular circuits that, with the help of the molecules, are activated or deactivated and produce biochemical changes in response to the stimuli received.

One of these cellular communication mechanisms is the endocannabinoid system (ECS), which participates in multiple physiological processes. Through mobile signal transmission, cannabinoids are substances that interact with the receptors present on the cell surface. The union of cannabinoids with their cellular receptor results in the activation and amplification of a series of signaling pathways inside the cell, which regulates the activity of a large number of biomolecules that activate intracellular and extracellular responses with respect to the stimulus initial.

1.2. RESUMEN

Los seres vivos desarrollamos mecanismos de comunicación para coordinar las funciones fisiológicas de nuestro organismo y para ajustar su funcionamiento con respecto a las condiciones internas y externas. Los mecanismos de comunicación son circuitos celulares que con la ayuda de moléculas se activan o desactivan, y producen cambios bioquímicos en respuesta a los estímulos recibidos.

Uno de estos mecanismos de comunicación celular es el sistema endocannabinoide (SEC), el cual participa en múltiples procesos fisiológicos. A través de la transducción celular de señales. Los cannabinoides son sustancias que

interactúan con los receptores presentes en la superficie celular. La unión de los cannabinoides con su receptor celular resulta en la activación y amplificación de una serie de vías de señalización en el interior de la célula, con lo cual se regulan múltiples procesos bioquímicos y la actividad de un gran número de biomoléculas que generan respuestas intracelulares y extracelulares con respecto al estímulo inicial.

2. INTRODUCCIÓN

Diversos seres vivos sintetizan un conjunto de moléculas con actividades biológicas importantes. Entre ellos los endocannabinoides, los cuales se sintetizan a partir de los ácidos grasos de la membrana celular. Adicionalmente, la planta *Cannabis* spp. también sintetiza cannabinoides en las hojas y brotes floridos, tales compuestos son denominados fitocannabinoides, la planta contiene aproximadamente 400 compuestos químicos y más de 60 de estos son fitocannabinoides (Dewey, 1976).

Raphael Mechoulam, el padre de la medicina cannábica, fue el primero en aislar e identificar el fitocannabinoides Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) de la especie vegetal *Cannabis sativa* en 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964), y en 1992 con ayuda de su equipo de colaboradores identificaron una molécula con características similares a la cual se le denominó "Anandamida" (araquidonil-etanolamida), el cual es un cannabinoide producido endógenamente por los mamíferos (Devane et al., 1992). Continuando con los estudios se realizó el descubrimiento de un receptor para estas moléculas en las células de mamíferos, al cual se le denominó receptor cannabinoide 1 (CB₁R), sumado a estos hallazgos se identificó un segundo receptor cuya activación también dependía de su unión con una molécula cannabinoide, y se le denominó receptor cannabinoide 2 (CB₂R), siendo ambos receptores acoplados a proteína G

(Matsuda et al., 1990; Munro et al., 1993). Estos descubrimientos fueron la base para proponer la existencia del sistema endocannabinoide (Wartmann et al., 1995).

El sistema endocannabinoide (SEC), participa en varias funciones del organismo por medio de la modulación de diversos neurotransmisores, hormonas y citocinas que intervienen en los mecanismos bioquímicos y fisiológicos (Martínez et al., 2005; Basavarajappa, 2007; Crowe et al., 2014; Kovalchuk et al., 2021).

En términos generales, podemos afirmar que el sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema empleado por el organismo para mantener su homeostasis, ya que este sistema es capaz de ejercer un amplio espectro modulador sobre la actividad neuro-inmuno-endocrina. Desde el punto de vista patológico, cuando se presenta un desequilibrio en el organismo lo que da origen a diversas enfermedades, la estimulación del sistema endocannabinoide produce cambios importantes en las células lo que permiten modular diversas funciones fisiológicas (Pacher et al., 2006), en otras palabras, el SEC constituye una versión evolucionada de un sistema de comunicación intercelular ancestral, el cual también se encuentra en plantas y en todo el reino animal. Este sistema constituye un sistema de adaptación que ayuda a los organismos vivos a hacer frente a dichos cambios.

Existe múltiples investigaciones sobre la planta *Cannabis* spp. y sus efectos terapéuticos en el tratamiento de diversas patologías. En este trabajo se realizó una revisión documental referente a los mecanismos de acción farmacológicos que ejercen los cannabinoides más estudiados y con posibilidades de ser empleados en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas que se presentan en los seres humanos. La intención es brindar un panorama general y promover el estudio del sistema endocannabinoide (SEC), analizando el potencial terapéutico de los fitocannabinoides y demás componentes de la planta *Cannabis* spp. para el

tratamiento alternativo, paliativo y concomitante de diversas enfermedades que se presentan en la población de México.

Capítulo I

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la extensa distribución de los receptores cannabinoides en diversos tejidos y órganos del cuerpo (**Figura 6**), es de esperarse que los cannabinoides, posean una gran cantidad de efectos fisiológicos. Lo que también supone una relación en varios procesos patológicos. Tales consideraciones sugieren toda una plétora de oportunidades terapéuticas para los fitocannabinoides. Sin embargo, aún no existen indicaciones clínicas claras ni mundialmente aceptadas para estos compuestos. La razón es muy simple, por un lado, aún desconocemos muchos de los efectos fisiológicos de los endocannabinoides y en segundo lugar el hecho de que los fitocannabinoides se han considerado como drogas ilícitas por la legislación, ha obstaculizado muchos de los estudios que podrían validar su potencial terapéutico. Afortunadamente esta situación está cambiando en el presente para bien, sobre todo para su posible aplicación en las enfermedades crónico degenerativas, las cuales provocan múltiples limitaciones en la vida cotidiana de las personas que las padecen y como aún no existe un tratamiento efectivo, estas avanzan hasta provocar la muerte. En nuestro país hay millones de personas afectadas por estos padecimientos, y a nivel mundial representan una de las primeras causas de morbilidad, por lo que representan un gran reto para los servicios de salud y para la sociedad. Por múltiples razones las enfermedades crónico-degenerativas, cada vez se presentan con mayor frecuencia en la población.

Sin que exista una indicación médica, en la medicina tradicional mexicana la planta *Cannabis* spp. principalmente se ha empleado como un tratamiento paliativo

del “reumatismo”; sin embargo, la legislación prohibicionista no ha permitido promover la realización de estudios de investigación y por lo tanto no hay evidencia científica en nuestro país que demuestren que los fitocannabinoides contenidos en la planta son efectivos para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas que se presentan en la población mexicana.

Tales observaciones incentivaron a realizar una revisión documental de los mecanismos de acción que utilizan los fitocannabinoides contenidos en la planta *Cannabis* spp. para llevar a cabo su actividad farmacológica y sustentar su potencial farmacoterapéutico.

4. HIPÓTESIS

Los fitocannabinoides sintetizados por la planta *Cannabis* spp. pueden mimetizar a los endocannabinoides y, por lo tanto, influir en las funciones que tienen sobre el organismo. Por esta razón, tienen un potencial farmacoterapéutico en el tratamiento de múltiples enfermedades, incluyendo las enfermedades crónicas degenerativas.

5. OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión documental de los mecanismos de acción, que utilizan los fitocannabinoides contenidos en la planta *Cannabis* spp. al ejercer su actividad farmacológica en el organismo, recavando información de artículos de revistas científicas, documentos oficiales, libros, tesis, informes, videoconferencias y documentales, fundamentando su potencial farmacoterapéutico para generar perspectivas de la gran importancia de su estudio en México.

6. OBJETIVOS PARTICULARES

- 6.1. Resaltar la gran importancia que tiene el SEC en los seres humanos, explicando los mecanismos de comunicación celular que utiliza para ejercer su actividad farmacológica al ser estimulado, destacando

sus implicaciones en el campo de las ciencias químico biológicas al servicio de la salud en México.

- 6.2. Proporcionar información sobre los efectos farmacoterapéuticos, que los cannabinoides ejercen en diversas patologías donde se han utilizado como tratamiento, analizando la información de estudios preclínicos y clínicos.

7. CONTEXTO SOCIOPOLÍTICO

Los estimados del consumo de cannabis probablemente son conservadores, por ejemplo, la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) mostró una encuesta que indica que 193 millones de personas la consumen al año en todo el mundo y destaca que México es el segundo país con la mayor cantidad de cannabis incautada, se estima que al menudeo el gasto global registrado por dicha droga asciende de los 45 a los 130 millones de dólares (RAND Corporation, 2009).

En México la legislación sobre la regulación de la planta *Cannabis* spp. ha avanzado muy lentamente, sin embargo, se han dado acontecimientos importantes durante el transcurso del tiempo los cuales han sido decisivos para su regulación. En 2009, para combatir la oferta y la demanda en el mercado ilícito, se publicó la Ley de Narcomenudeo, de la cual se derivó en un conjunto de reformas, adiciones y derogaciones de diversas disposiciones de la Ley General de Salud, del Código Penal Federal y del Código Federal de Procedimientos Penales (Diario Oficial de la Federación 2009). Esta Ley aborda el tema a partir de dos estrategias, una punitiva y otra preventiva.

La punitiva establece la actuación legal entre el nivel estatal y federal, y con la preventiva se establecen las cantidades máximas de consumo personal e inmediato para distinguir a consumidores, narcomenudistas y narcotraficantes.

Con esto se establecía que la posesión de planta *Cannabis* spp. para consumo personal es un delito, “pero no se procede penalmente contra el consumidor”, siempre y cuando no se exceda el umbral máximo establecido que es de 5 g para consumo personal e inmediato. Y la posesión por encima de estas cantidades y sin rebasarlas en 1000 veces, es considerada como narcomenudeo.

Por la autorización de un juez federal el 1 de septiembre del año 2015 la menor Graciela Elizalde, diagnosticada con el síndrome de Lennox Gastaut, obtuvo el primer permiso en la historia de México para importar y utilizar un aceite de cannabis con una alta concentración de cannabidiol (CBD), dando pauta para que otras personas también pudieran adquirir tratamientos a base de cannabis.

Por su parte el Gobierno de la República, a través de la Secretaría de Gobernación y la Secretaría de Salud, convocó de enero a abril de 2016 a especialistas, investigadores, académicos, profesionales de la medicina, derecho, psicología, integrantes de sociedad civil y otros interesados, a participar en el “Debate Nacional Sobre el Uso de Marihuana”.

Como resultado el 29 de abril del 2017, la Cámara de Diputados aprobó el uso medicinal y científico de la planta *Cannabis* spp. y sus derivados. Dos meses después, el 19 de junio de 2017, el Congreso Mexicano aprobó la iniciativa de Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud y al Código Penal Federal, que despenaliza el uso médico y científico de la cannabis,

dando un plazo máximo de 180 días a la Secretaría General de Salud para elaborar el reglamento correspondiente.

La comisión encargada de elaborar los lineamientos fue la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), mismos que fueron publicados el 30 de octubre del 2018 y presentados el 5 de noviembre del mismo año, siendo revocados en marzo del 2019, y fue el martes 12 de enero del año 2021, que el gobierno de México publicó, a través del Diario Oficial de la Federación (DOF), el nuevo reglamento para la producción, investigación y uso medicinal de la cannabis y sus derivados farmacológicos en el país, el cual tiene como objeto “la regulación, control, fomento y vigilancia sanitaria de materia prima, derivados farmacológicos y medicamentos de la cannabis, con fines de producción, investigación, fabricación y médicos”. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), Servicio Nacional de Inspección y Certificación de Semillas (SNICS) y del Servicio de Administración Tributaria (SAT) son los encargados de vigilar su cumplimiento.

También en el año 2018, la Primera Sala de la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN) resolvió en un par de casos, que es inconstitucional prohibir el consumo recreativo de la marihuana en México, con lo que se estableció jurisprudencia sobre el tema, ya que antes había cuatro resoluciones en el mismo sentido. Los artículos de la Ley General de Salud que quedaron invalidados son: 235, 237, 245, 247 y 248, los cuales prohíben el “sembrar, cultivar, cosechar, preparar, poseer, transportar y adquirir” de forma legal la semilla de la cannabis, para uso personal. Este fallo se basó en el reconocimiento de que la prohibición del consumo

personal de “marihuana” es contraria al derecho al libre desarrollo de la personalidad el cual es un derecho fundamental del ser humano.

Con el inicio de la administración de López Obrador, el debate sobre la legalización continuó. Durante la LXIV legislatura del Congreso de la Unión, se presentaron en total 18 iniciativas de legisladores para regularizar el uso adulto del cannabis.

Con fecha 4 de marzo del 2020, las Comisiones Unidas de Salud, Justicia y Estudios Legislativos aprobaron un dictamen que contenía el proyecto de Ley para Regular la Cannabis y el 19 de noviembre del mismo año, el pleno del Senado aprobó en lo general y particular el proyecto de decreto de la Ley Federal para la Regulación del Cannabis, con lo cual se reformaron y adicionaron diversas disposiciones de la Ley General de Salud y del Código Penal Federal.

Posteriormente el 10 de marzo del 2021, la Cámara de Diputados aprobó en lo general por 316 votos a favor, 129 en contra y 23 abstenciones, la ley que regula el cannabis, pero hizo modificaciones, eliminando la creación del Instituto de Regulación y Control de Cannabis y ampliando las atribuciones a la Comisión Nacional Contra las Adicciones (CONADIC). Por ello, se devolvió al Senado en abril del 2021, en donde aún no se generan consensos para su aprobación, desacatando el mandato de la Suprema Corte de Justicia de la Nación (SCJN).

Actualmente en el estado de Oaxaca, la Asociación Indígena de Productores de Cannabis (AIDPC) tiene 26 permisos de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris) otorgados el 13 de abril del 2022, para el manejo, selección y cultivo de la cannabis para fines medicinales, y a partir de ahora pueden

procesar cannabis para la elaboración de productos cuyos objetivos sean ayudar a distintos tratamientos médicos.

A nivel mundial se están creando modelos de regulación exitosos, algunos ejemplos notables de países y regiones que han abierto espacios políticos para el tema son: USA, Canadá, Holanda, Colombia, Uruguay, Israel, el Caribe, Sudáfrica, India y Marruecos, (The Independent, 2013).

8. METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo se empleó la siguiente metodología:



Búsqueda y recolección de la información

Los instrumentos de investigación utilizados son principalmente informes, estudios y artículos de revistas científicas, documentos oficiales, libros, tesis, videoconferencias y documentales, encontrados en páginas de internet (empleando buscadores como: google académico, Pubmed, Elsevier).



Selección de la información

La información utilizada para la realización de este trabajo se fundamenta y se obtiene de artículos actuales para abordar los temas entorno a la aplicación médica, aunque también se emplearon artículos más antiguos para explicar los fundamentos y dar cronología a la información.



Análisis y síntesis de la información

Se redactó con base a la lectura, comprensión y análisis de la información contenida en las fuentes documentales citadas, el método empleado fue deductivo, es decir se partió de la información general a la particular.

Capítulo II

9. CARACTERÍSTICAS DE LA PLANTA *Cannabis* spp.

9.1. Descripción

La planta del género *Cannabis* tiene diferentes especies una de ellas y la más representativa es *Cannabis sativa*, es un arbusto anual, perteneciente a la familia *Cannabácea*, fue clasificada por primera vez en 1753 por Carlos Linneo. En 1785, Jean Baptiste Lamarck describe otra especie a la cual denomina *Cannabis indica*. Cada especie de la planta exhibe variaciones en su composición química. En 1974, se reconocieron tres distintas especies *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*, es a partir de este suceso que se han descrito una variedad de subespecies de *C. sativa* (Evans, 2009). Actualmente en el Jardín Botánico de Missouri se han reconocido 13 especies, incluidas *Cannabis sativa* y *Cannabis indica*: *Cannabis americana*, *Cannabis chinensis*, *Cannabis erratica*, *Cannabis faetens*, *Cannabis generalis*, *Cannabis gigantea*, *Cannabis intersita*, *Cannabis kafiristanica*, *Cannabis lupulus*, *Cannabis macrosperma* y *Cannabis ruderalis* (Tropicos, 2019), también se ha combinado la genética de las distintas especies para dar como resultado variedades de plantas híbridas con características diferentes.



FIGURA 1. Fotografía de un cultivo estandarizado de una variedad de la planta cannabis. Laboratorio farmacéutico canadiense (Canopy Growth, 2021).

La especie *Cannabis sativa* puede alcanzar de 3 a 6 metros de altura y en cuanto a su composición tiene una concentración de Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC) alta y la de cannabidiol (CBD) es menor; por el contrario, en la especie *Cannabis indica* la altura es de 1 a 2 metros y la concentración de CBD es mayor a la de THC, ambas especies tienen sexo separado es decir son dioicas. Bajo condiciones desfavorables, se producen flores masculinas y femeninas, pudiendo revertir su sexo después de haber sido trasplantada (Laskowska, 1961).

Sobre los peciolos de las plantas se encuentran las hojas que están compuestas de hasta 9 folíolos de ápice agudo con tricomas glandulares de color traslucido, los

cuales secretan una resina cuya función principal es proteger a la semilla de la maduración por el calor y la humedad del aire (Paris & Nahas, 1984).

En las hojas superiores, al terminar las ramas, hay inflorescencias que en las plantas masculinas son ramificadas, laxas y con abundantes flores pediceladas; mientras que, las femeninas son densas con pocas flores y sésiles, con perianto pegado al ovario el cual tiene un óvulo con un par estigmas. El fruto es una semilla, ovoide, compacta, blanca o verdosa teñida de púrpura y cubierta por el perianto (Conabio, 2014).

A nivel industrial el tallo se ha utilizado para producir fibra textil, papel, bioplástico, biocombustible, maderables, concreto y mas recientemente se han desarrollado baterías y codensadores muy eficientes. Mientras que sus semillas oleaginosas son utilizadas como complemento alimenticio, son la segunda fuente de proteínas del reino vegetal, con un 27%, detrás de la soja que contiene 32% (Callaway, 2004). Además, esas proteínas contienen 8 aminoácidos esenciales que son nutricionalmente vitales; su perfil proteico es comparable al de la clara de huevo y es mas fácil de digerir por los humanos (Roulac, 1997), también contiene importantes vitaminas y minerales (Callaway, 2004), así como 25.6% de grasas (entre los que se destacan los ácidos grasos Omega 3 y Omega 6), 7.4% de carbohidratos, además las hojas contienen 0.215% de caroteno (Duke, 1983). Las glándulas de las inflorescencias femeninas producen una resina rica en cannabinoides utilizada para la fabricación de productos farmacéuticos y cosméticos.

La sustancia resinosa es secretada por numerosos tricomas glandulares, que van de los 130–250 μm de largo (**Figura 2**). La cabeza suele ser de 8 celdas y el pedicelo es

multiseriado o unicelular, se ha demostrado que las glándulas representan un sistema dinámico en la actividad sintética cannabinoide de la planta. (Evans, 2009).

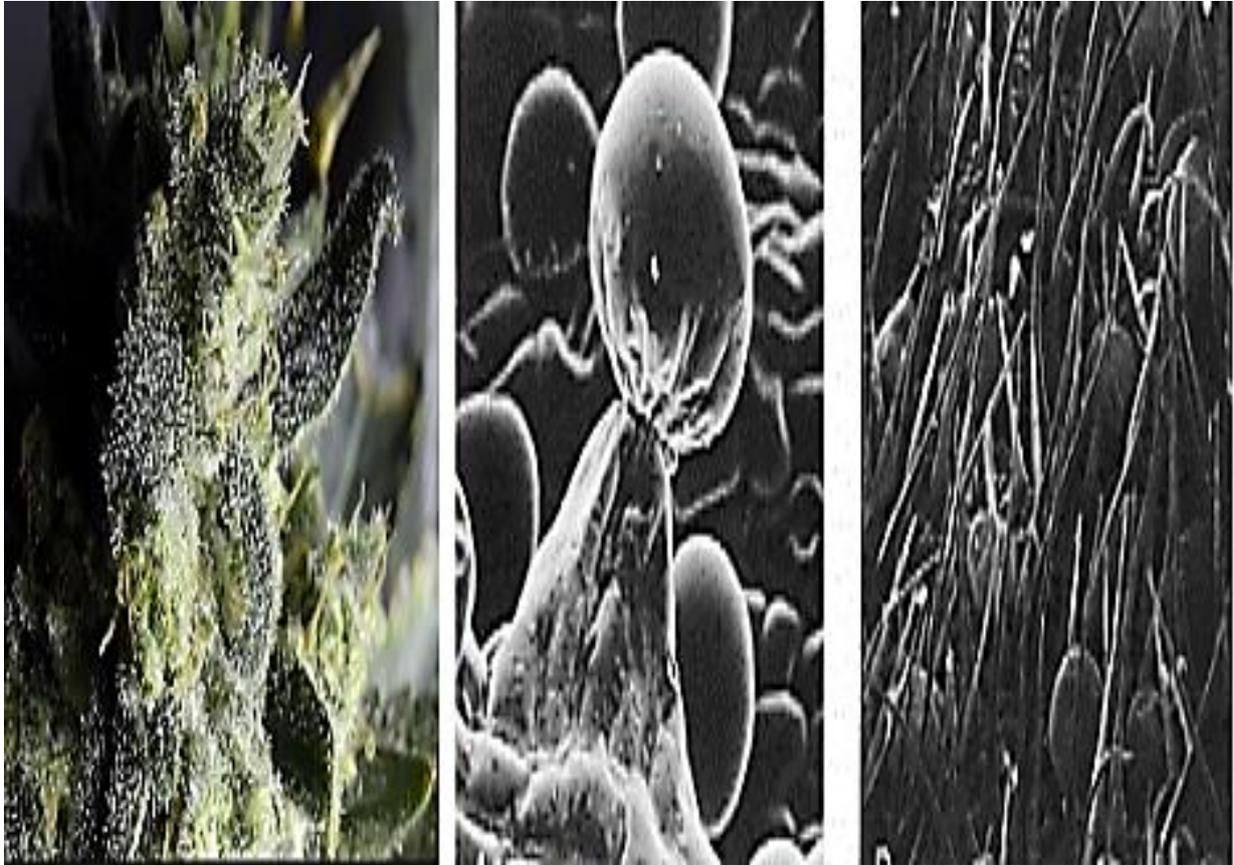


FIGURA 2. Fotografías de los tricomas glandulares típicos de la planta *Cannabis ssp.* 10x 130x y 270x (Modificada de Evans, 2009).

9.2. Distribución

Su distribución geográfica es amplia a nivel mundial, principalmente en climas templados y subtropicales, en México actualmente se localiza en los estados de Querétaro, Sinaloa, Sonora, Yucatán, Zacatecas, Distrito Federal, Durango, Guerrero, Jalisco, Michoacán, Nayarit, Oaxaca, Chiapas, Chihuahua y Colima (Conabio, 2014).

En México una de las subespecies más cultivadas de la *Cannabis sativa* es la variedad denominada “Acapulco Gold” (De La Fuente et al., 2015), la cual tiene un color dorado característico en sus hojas, es considerada una variedad de grado

especial por su alta concentración de cannabinoides, de esta y otras variedades cultivadas de manera ilegal en nuestro país no hay clasificación botánica y tampoco estudios científicos en la actualidad para validar sus propiedades.

9.3. Usos

La planta *Cannabis* spp. ha sido utilizada desde hace miles de años como medicina, alimento, fibra, papel y recreativamente. Sus propiedades curativas aparecen reflejadas en varios escritos médicos muy antiguos que datan del 4000 a.C. En China hace unos cinco mil años fue apreciada por la fibra procedente de su tronco, que sirve para la fabricación de cuerdas, velas, sacos, e incluso de papel, sus semillas contienen un aceite que en la antigüedad también se empleó para fabricar pinturas y jabón (Koehler, 1946).

Las propiedades psicoactivas confirieron a la planta en determinadas culturas un carácter religioso, existen diversos libros procedentes de aquella época en los que se indica la relación que tuvo esta planta con la Medicina. *C. sativa* es originaria de Asia Central (Hui-Lin, 1974; Smekalova y Talovina, 2004), sus aplicaciones terapéuticas en la Antigüedad se justifican con las recientes investigaciones.

Así ocurre con la utilización del aceite de sus semillas y el jugo de sus hojas cuya aplicación tópica se le atribuyen propiedades antibióticas (Kabelic et al., 1960), justificando su uso en enfermedades de la piel, como úlceras, heridas y erupciones.

En la terapéutica Indú se utilizaba para aumentar el apetito, tonificante para el alivio de la fatiga, favorecer la diuresis, reducir el delirium tremens, disminuir la inflamación o como afrodisiaco (Chopra & Chopra, 1957). En el Atharvaveda (cuarto libro de las Vedas) escrito aproximadamente en el 1200 a.C., la planta es descrita como una hierba sagrada (Chopra & Chopra, 1957).

En México, el uso de la planta *Cannabis* spp. empezó en la época colonial, principalmente era cultivado para la fabricación de textiles, las proposiciones que hace Juan de Zumarraga con respecto a la agricultura coincidían fundamentalmente con las de Hernán Cortés, Zumarraga era un entusiasta del cannabis, de acuerdo con Fray Juan de Torquemada en 1531 aproximadamente, dictaminó que se pusiera “especial ánimo en plantar frutas de Castilla, cáñamo y lino” (Torquemada, 1969) (Zavala, 1984).

El principal uso en la medicina tradicional de México es en el tratamiento paliativo del “reumatismo”; en el que se utiliza un preparado con las hojas secas de la planta maceradas en alcohol etílico con ajo y hojas de tabaco, el cual se aplica mediante fricciones en la parte afectada (Argueta et al., 2009).

En diferentes partes del mundo donde su uso está regulado, la industria farmacéutica ha adecuado naves industriales para el cultivo de plantas (**Figura 1**), estos laboratorios se encargan de la hibridación, cultivo, así como de la extracción y estandarización de sus componentes. Creando métodos de análisis de los compuestos activos para las diferentes variedades vegetales.

También se han creado nuevas variedades de la planta *Cannabis* spp. para uso medicinal, lo cual ha permitido crear y patentar métodos de extracción y análisis de su composición, para la generación de extractos de interés medicinal (Medicalmarijuanainc, 2017).

9.4. Fitoquímica

La composición química de la planta *Cannabis* spp. está constituida por más de 400 compuestos químicos: monoterpenos, sesquiterpenos, flavonoides, alcaloides, estíbenos, amidas fenólicas y lignamidas (Flores et al., 2008), además aminoácidos,

ácidos grasos, compuestos simples (cetonas, ésteres, lactonas y alcoholes), aldehídos, proteínas (glicoproteínas y enzimas), esteroides, pigmentos, vitaminas y un total de más de 60 cannabinoides (Elsohly & Slade, 2005).

Los terpenos son compuestos orgánicos aromáticos y volátiles constituidos por la unión de unidades de un hidrocarburo de 5 átomos de carbono, llamado isopreno. Se han caracterizado alrededor de 120 terpenos en esta especie vegetal (Elsohly & Slade, 2005)

Son los metabolitos secundarios responsables del sabor y olor de las diferentes variedades y constituyen la mayor parte del aceite esencial. Entre los más comunes está el mirceno, pineno, limoneno, linalol (Elsohly & Slade, 2005). Algunos terpenos son farmacológicamente activos y producen efectos sinérgicos con los cannabinoides “entourage effect” (Ben-Shabat et al., 1998; Santiago et al., 2019), varios terpenos bioactivos han mostrado el potencial antiinflamatorio mediante diversos mecanismos (Yoon et al., 2010; Li et al., 2019).

La planta contiene flavonoides tales como cannflavina A, cannflavina B, cannflavina C, vitexina, isovitexina, apigenina, kaempferol, quercetina, luteolina y orientina, cuya función en la planta es de protección solar y otros peligros. Estos flavonoides se presentan en la planta como compuestos brillantes y coloridos, poseen actividad farmacológica como: antioxidantes, antiinflamatorios, antibióticos, etc. Estos compuestos inhiben la producción de prostaglandina E, y se postula que también participan modulando la acción de los cannabinoides (Mc Partland & Mediavilla, 2002).

Los estilbenoides, son compuestos fenólicos cuya función principal en las plantas es participar activamente en los mecanismos de defensa (Flores-Sánchez &

Verpoorte, 2008), algunos de ellos actúan como antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatorios, antineoplásicos, neuroprotectores, cardioprotectores y como antioxidantes.

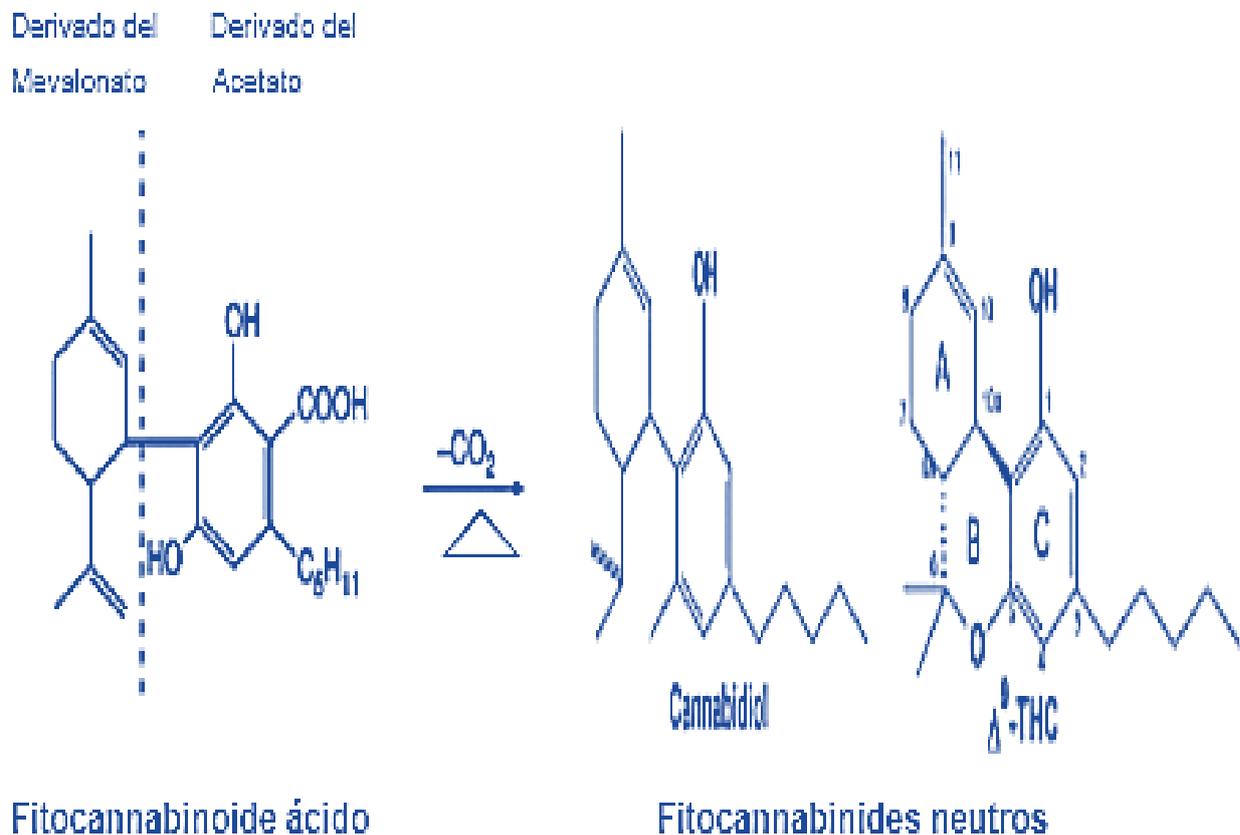


FIGURA 3. Representación de la reacción química de descarboxilación de los fitocannabinoides ácidos, para la síntesis de fitocannabinoides neutros.

9.5. Fitocannabinoides

Los fitocannabinoides son de naturaleza terpeno/fenólica y poseen una estructura carbocíclica de 21 carbonos, constituidos de tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno, se concentran generalmente en la resina producida por los tricomas glandulares de las inflorescencias femeninas. Los cannabinoides se sintetizan y acumulan en la planta como cannabinoides ácidos, los cuales se descarboxilan hasta ser neutros que es la forma más estable, esto sucede en el proceso de secado y

almacenaje (**Figura 3**), como por ejemplo el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) o el cannabidiol (CBD) (Atakan, 2012).

El primero que fue descubierto es el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), el cual posee muchos efectos terapéuticos y psicoactivos, aunque también existen otros compuestos de este grupo como el cannabidiol (CBD), el Δ -8-tetrahidrocannabinol (Δ -8-THC), el cannabinol (CBN), el cannabigerol (CBG) y el cannabicrómeno (CBC) (Hall & Degenhardt, 2009).}

El Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), es uno de los fitocannabinoides que más se ha estudiado, su concentración varía ampliamente entre las diferentes especies de la planta. La *Cannabis sativa*, contiene Δ -9-THC en una concentración que varía del 5% al 20% (Hall & Degenhardt, 2009). Estas variaciones dependen de los diferentes tipos de cepas cultivadas y técnicas de cultivo.

El cannabidiol ó CBD es un compuesto bicíclico, característica que lo diferencia estructuralmente del Δ -9-THC, porque el anillo de tetrahidropirano está escindido. Una propiedad importante de este compuesto es que su administración disminuye los efectos psicoactivos ocasionados por dosis elevadas de Δ -9-tetrahidrocannabinol ($>0,5$ mg/kg) (Zuardi et al., 1982). El cannabidiol (CBD) se deriva en mayor cantidad de las plantas de *Cannabis indica*. Este compuesto ha demostrado efectos terapéuticos en episodios avanzados de epilepsia y esquizofrenia, también en colitis ulcerosa, enfermedad de injerto contra huésped, trastornos de ansiedad y enfermedades metabólicas (Callado et al., 2011; Donoghue et al., 2014). El cannabinol (CBN) es un subproducto de la oxidación del Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), que se forma cuando no se almacenan adecuadamente los brotes florecidos

o la resina, también durante su manipulación y únicamente produce el 10% del efecto psicoactivo en referencia al Δ -9-THC.

Desde un punto de vista químico se han diferenciado 3 especies de la planta del género *Cannabis*, de acuerdo a la concentración de los dos principales cannabinoides:

- 1) Tipo psicoactiva pura, con una alta concentración de Δ -9-THC, que va del 5-15% y que carece de CBD: corresponde a las plantas que crecen en climas cálidos como México o Sudáfrica (*Cannabis sativa*).
- 2) Tipo intermedio, en la cual la concentración de Δ -9-THC es más baja y contiene CBD: corresponde a plantas que crecen en climas cálidos, alrededor del Mediterráneo como Marruecos o Líbano (*Cannabis rudelaris*).
- 3) Tipo fibra, en la cual la concentración de Δ -9-THC es $<0.25\%$ y la concentración de CBD es $>0,5\%$ (*Cannabis indica*): corresponde a plantas que crecen en climas templados como países de Asia, donde se cultiva con fines industriales (Paris & Nahas, 1984).

Existen otros cannabinoides naturales que presentan características estructurales comunes. Así el Δ -9-tetrahidrocannabivarol (Δ -9-THCV), cannabidivarol (CDBV) y cannabivarol (CBNV), se diferencian estructuralmente del Δ -9-THC, CBD y CBN, respectivamente, porque tienen como cadena lateral un grupo propilo en vez de pentilo. Esta cadena puede ser también un n-butilo o un metilo y en este caso tenemos la serie de los cannaborcinoles.

De los más de 60 fitocannabinoides, cada uno con su propio perfil farmacológico, efecto biológico y por consiguiente potencial farmacoterapéutico, mayoritariamente las investigaciones se han centrado en los dos más conocidos y abundantes en la

planta el Δ -9-THC y CBD, sin embargo, algunas de las sustancias químicas menos abundantes han recibido recientemente más interés ya que algunos carecen de efecto psicoactivo.

Entre ellas están, el cannabícromeno (CBC), el cannabigerol (CBG), la cannabivarina (CBV), la cannabidivarina (CBDV) y la Δ -9- tetrahidrocannabivarina (THCV). En menores cantidades están el cannabinodiol (CBND), la cannabielsoina (CBE), el cannabíciclol (CBL) y el cannabitriol (CBT). En etapas previas al secado de la planta, también podemos encontrar a los precursores del Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) y el cannabidiol (CBD), estos son el ácido Δ -9-tetrahydrocannabinólico (THCA) y el ácido cannabidiólico (CBDA) respectivamente. Estos compuestos son provenientes de la condensación enzimática del geranil pirofosfato y ácido olivetólico con lo cual se produce ácido cannabigerólico, siendo este último el precursor de las especies ácidas que aparecen en cantidades diferentes según la variedad de cannabis (Turner et al., 1980).

En la planta, los ácidos cannabinoides pueden contener un grupo carboxilo, en posición 3' o 5' del anillo de benceno. Estos compuestos son muy inestables y sufren una descarboxilación espontánea, transformándose en los correspondientes cannabinoides neutros (**Figura 3**). El ácido cannabidiólico (CBDA), que tiene actividad antibiótica, es un constituyente importante del cáñamo del tipo fibra. Este compuesto aparece en las etapas iniciales del desarrollo de la planta y aumenta su presencia en las etapas finales de la maduración.

Capítulo III

10. COMUNICACIÓN CELULAR

Las células poseen mecanismos de comunicación complejos para coordinar sus funciones, éstos son circuitos de información que emplean moléculas para producir cambios bioquímicos en respuesta a los estímulos recibidos. Todas las sustancias que se administran al organismo actúan de manera similar ya sea aumentando o disminuyendo algunas de nuestras funciones fisiológicas, esto sucede por medio de la comunicación que ocurre en el interior o fuera de las células presentes en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo, la cual se lleva a cabo a partir de la producción, liberación o bloqueo de sustancias químicas endógenas denominadas ligandos o “mensajeros”, que actúan en dianas específicas presentes en la célula denominadas “receptores”. Un mecanismo ancestral de comunicación celular altamente evolucionado es el sistema endocannabinoide (SEC), que modula la mayoría de procesos fisiológicos a través de la transducción de señales.

10.1. Mecanismos de señalización celular

En los últimos años el estudio acerca de los mecanismos de comunicación intercelular y de los sistemas de transducción de señales, ha mostrado un extraordinario avance. La información obtenida está incorporando nuevos conceptos que son críticos, para conocer como las células reciben, codifican y coordinan señales tanto en su interior como en el exterior con otras células, controlando los procesos celulares de morfología, diferenciación, división, crecimiento, migración, proliferación y muerte (Klein et al., 2003; Werry et al., 2005)

La comunicación celular es representada como un sistema secuencial en cascada, el primer paso es la detección de un mensajero por un receptor, seguida de

la transformación de la señal extracelular en una intracelular, este proceso es conocido como transducción de la señal. La transmisión de esas señales intracelulares (segundos mensajeros) y su interacción con proteínas efectoras permite regular los procesos celulares y las funciones fisiológicas (Downward, 2000).

Los mensajeros pueden ser proteínas muy complejas o moléculas pequeñas (adrenalina, glutamato). Los receptores mayoritariamente son proteínas localizadas en la membrana celular estos tienen la capacidad de detectar y decodificar la señal que porta el mensajero, transformandola en una señal intracelular, también llamado segundo mensajero. Una vez dentro de la célula los segundos mensajeros, controlan la actividad, localización o interacciones entre proteínas celulares (regulando por ejemplo el metabolismo o la función del citoesqueleto, etc.), y también modifican la expresión génica promoviendo una respuesta celular específica e integrada (Downward, 2000).

Los estudios realizados en el año de 1962 con la teoría del segundo mensajero sugerida por Earl Sutherland y posteriormente en 1963 con la teoría de la regulación alostérica de las proteínas propuesta por Monod, Changeux y Jacob, generaron un avance muy importante para el desarrollo de las investigaciones relacionadas a los mecanismos de señalización, así como su conocimiento más detallado.

10.1.1. Tipos de receptores

En los últimos sesenta años estas ideas han sido el motor de búsqueda que ha llevado, a la identificación molecular de receptores y de sus mecanismos de acción, a la búsqueda de nuevos segundos mensajeros y por consiguiente a profundizar en las vías por las que estos pueden modificar las funciones celulares.

Hoy sabemos que hay receptores-canal, que dejan pasar o no iones (como calcio, sodio o cloruro) a través de la membrana plasmática (a favor de su gradiente electroquímico), también que existe otra gran familia de receptores-enzimas, en los que la presencia de un mensajero extracelular específico modifica la actividad catalítica (tirosina quinasa, tirosina fosfatasa, serina-treonina quinasa, guanilato ciclasa, etc.) en el interior de la célula (Downward, 2000; Schlessinger, 2000)

Otro caso son los sistemas en los que participan tres proteínas distintas: el receptor, la proteína transductora, y la proteína efectora/amplificadora, Martín Rodbell y Alfred Gilman en la década de los años 70's y 80's identificaron a esas proteínas transductoras, la cuales fueron denominadas proteínas G por su capacidad de unir nucleótidos de guanina.

10.1.2. Receptores acoplados a proteínas G

Los receptores acoplados a proteínas G, o GPCR por sus siglas en inglés (G protein-coupled receptors) son los que utilizan ese tipo de proteínas (monoméricas o heterotriméricas) para controlar las funciones celulares. Este mecanismo de señalización celular representa un éxito evolutivo, los GPCR constituyen una superfamilia de receptores de membrana siendo la más extensa, más ubicua y más versátil (Bockaert & Pin, 1999; Pierce et al., 2002), representan entre el 3 y el 5 % de las proteínas codificadas por el genoma humano. Por lo menos el 40% de los fármacos utilizados en la práctica médica tienen su acción sobre algún receptor de este tipo (García, 2011).

Estos interruptores moleculares que se activan transitoriamente utilizados por los sistemas de señalización intracelular, utilizan de forma generalizada las denominadas proteínas G, de tal forma que pueden encontrarse en dos conformaciones espaciales

diferentes: la activa cuando se encuentran unidas al nucleótido GTP (**Figura 8**) y es capaz de unirse con otras proteínas celulares denominadas efectoras, y la forma inactiva, cuando unen al GDP.

La activación es intrínsecamente transitoria, por que estas proteínas tienen actividad GTPasas, es decir, catalizan la conversión GTP de nuevo en GDP al cabo de determinado tiempo, regresando nuevamente a su conformación inicial (Pierce et al., 2002, Mccudden et al., 2005).

La activación de proteínas G (intercambio de GDP por GTP) y su inactivación (hidrólisis de GTP) se puede modular por la interacción con otras proteínas. Lo que hace posible que se pueda mediar la actividad de múltiples mensajeros, hormonas y neurotransmisores, como la adrenalina, la dopamina, la hormona estimulante del tiroides o los opiáceos. La proteína G activa interacciona con proteínas efectoras (adenil ciclasa, fosfolipasa β , canales iónicos, etc.), modulando diversas cascadas de quinasas activadas por mitógenos y por estrés (ERK/MAPK, JNK, p38 MAPK, ERK5 o la vía PI3K/Akt). Estas rutas, a través de sus efectos sobre distintos procesos celulares y sobre la transcripción génica (**Figura 10**), tienen gran importancia en el control de la proliferación, diferenciación, supervivencia o quimiotaxis (Pierce et al., 2002; Gutkind, 2000; Werry et al., 2005).

10.1.3. Quinasas y fosfatasas

Los procesos de fosforilación y des-fosforilación de proteínas son fundamentales en la comunicación celular, estos modifican de forma reversible la actividad de diversas proteínas celulares. Una quinasa puede modificar la conformación, la actividad, o localización de las proteínas, al ensamblar un grupo fosfato en los residuos de Serina, Treonina o Tirosina, o también por su remoción por acción de una

fosfatasa. Este mecanismo de interruptores moleculares el cual consiste en la utilización conjunta de quinasas y fosfatasas permite encender o apagar las funciones celulares. Para entender su importancia fisiológica y patológica, muchos de los genes identificados como oncogenes (es decir, aquellos genes que mutados dan lugar a cáncer) pertenecen a estos dos grupos de proteínas (Hunter T, 1997; McCormick, 1999).

La activación de diversas proteínas quinasas que participan en la señalización celular PKA, PKC, o c-Src, entre otras (**Figura 10**), promueve la fosforilación secuencial de distintas proteínas celulares (enzimas, canales, proteínas del citoesqueleto, factores de transcripción, etc.) produciendo una integración de la respuesta fisiológica.

10.1.4. Factores de transcripción

La modificación de la actividad de los factores de transcripción para el control de la expresión génica es otro aspecto fundamental de los sistemas de señalización celular. La expresión, localización o actividad de estos factores está estrictamente controlada por los sistemas de transducción y mediante mecanismos que incluyen la fosforilación/defosforilación, la interacción con otras proteínas, la proteólisis, o también con la formación de segundos mensajeros. Alrededor de 2.000 de estos factores proteicos codificados en el genoma de mamíferos, regulan la transcripción, poseen un sitio de unión a secuencias reguladoras específicas en el ADN, y un dominio modulador con la capacidad de interactuar con otros elementos de la maquinaria transcripcional.

10.1.5. Integración de las vías de señalización

La actividad de las células para controlar varias funciones de forma organizada se fundamenta en la coordinación de las diferentes vías de señalización (Jordan et al., 2000). Las conexiones entre las vías de transducción se generan por la existencia de proteínas señalizadoras que reciben e integran varias señales, también de sus interacciones con varios efectores ó puntos de dispersión de señal, modulando así simultáneamente diferentes funciones celulares.

Por ejemplo, la adenil ciclasa (AC), que funciona como una proteína que integra múltiples señales celulares, recolectando información proveniente de la actividad de los diferentes receptores localizados en membrana plasmática (receptores de glutamato-NMDA que realizan la modulación de Ca^{2+} intracelular, receptores acoplados a distintas proteínas G heterotriméricas, o los receptores tirosina-quinasa/Fosfolipasa C γ , etc.).

Los estudios más recientes sobre las rutas de señalización fundamentales por ejemplo de las diversas cascadas secuenciales de quinasas que confluyen en MAPK/ERK1/2, JNK, p38 MAPK, ERK5, etc; la actividad PI3K; la vía NF κ B; los niveles intracelulares de calcio y AMPc, demuestran que son moduladas por diferentes tipos de receptores, generando respuestas celulares altamente específicas.

La formación y disociación transitoria de complejos multimoleculares implicados en señalización por la presencia de múltiples módulos o dominios funcionales en las proteínas transductoras de señales, es otra estrategia en los procesos de comunicación intracelular, y se utilizan en conjunto con las anteriores.

10.2. Sistema endocannabinoide (SEC)

El Δ -9-THC, que es el principal componente psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*, fue descubierto en 1964 (Gaoni & Mechoulam, 1964), desde entonces se empezaron a estudiar sus efectos, se aislaron cerca de 10 compuestos más, pero solo el Δ -9-THC, tenía efecto en el comportamiento al ser administrado en dosis bajas a ratones y monos. Los animales eran menos agresivos, menos activos etc. (Dorr & Steinberg, 1976; Miczek, 1978), sin embargo, no se llegó a dilucidar su mecanismo de acción, se pensaba que, por su naturaleza lipofílica, los cannabinoides alteraban la membrana celular de forma no específica para ejercer sus efectos en el organismo, entre los que se destaca la psicoactividad del Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC).

En la actualidad se sabe, que las sustancias actúan en el organismo de manera general, lo que sucede al consumir cannabis “marihuana”, es que contiene unas moléculas denominadas fitocannabinoides, que se asemejan y actúan de manera similar a los endocannabinoides, esta interacción mensajero/receptor puede ser representada con el modelo de la llave-cerradura (**Figura 4**).

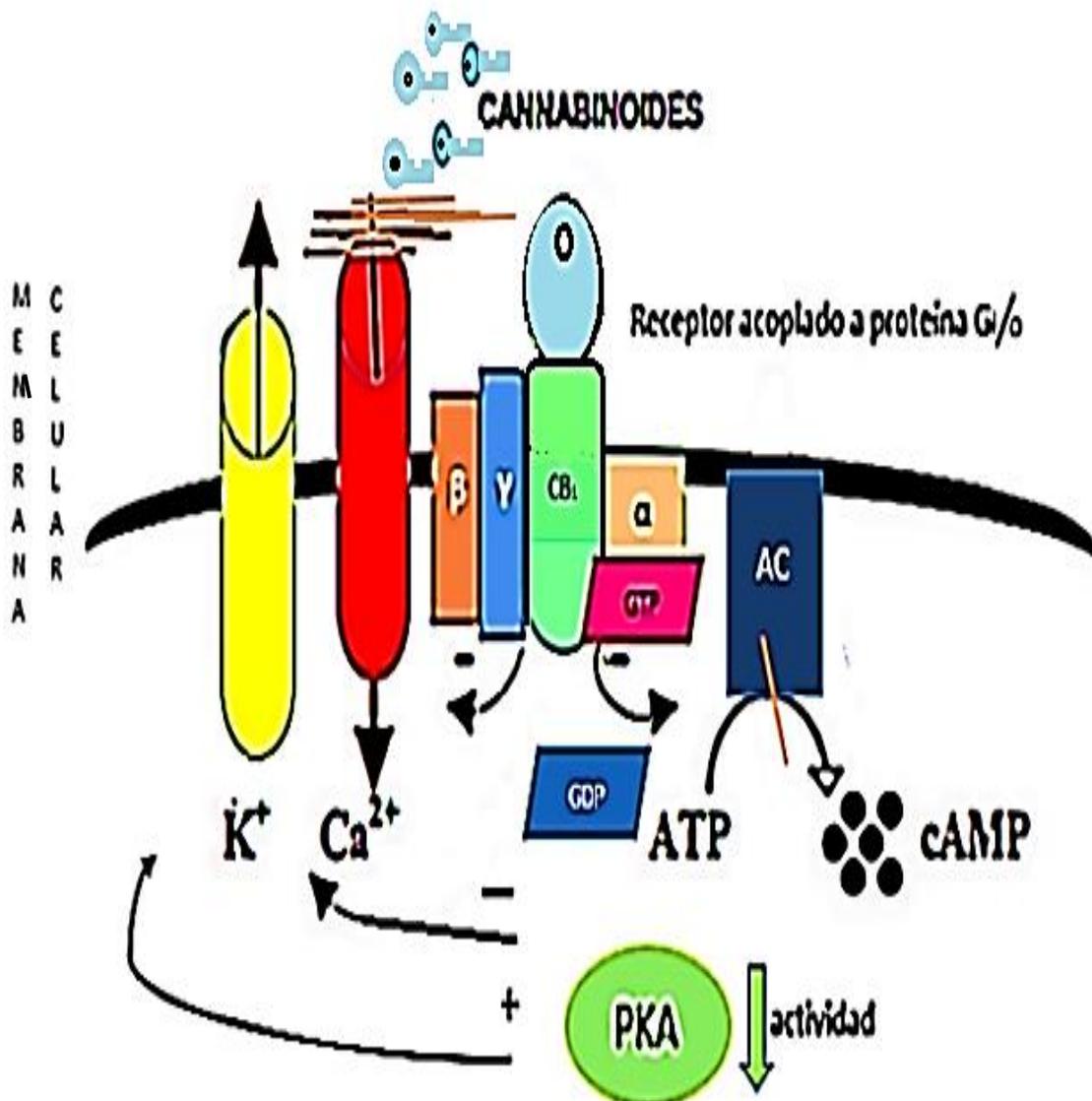


FIGURA 4. Modelo celular que representa la unión de una molécula de cannabinoide, al receptor acoplado a proteína G/o en la membrana celular (Modificada de Díaz, 2002).

Con el descubrimiento del Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) seguido de la aparición de cannabinoide sintéticos en el laboratorio con características estructurales bien definidas, se logró que en la década de los años 90's se caracterizaran y mapearan sus sitios de unión, los cuales se denominaron como receptores cannabinoide siendo las dianas fisiológicas en las que actúan (Pertwee et al., 2010; Gaoni, 1964; Pertwee, 2006), la caracterización farmacológica de un receptor para cannabinoide que se denominó receptor CB₁ (Devane et al., 1992), y que además su distribución en el cerebro, podía explicar las propiedades psicoactivas

atribuidas al Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), hizo posible la identificación de más de dos receptores de esta naturaleza, y no existen en el cuerpo por que exista la planta del cannabis, existen porque sintetizamos compuestos similares endógenamente que los activan cuando es necesario, siendo parte de un sistema de regulación de nuestro cuerpo para mantener en homeostasis sus funciones.

La identificación y clonación del receptor CB₁, condujo a el descubrimiento de su primer agonista endógeno, la araquidonil-etanolamida (AEA) en el año de 1992 (Devane, 1992). El hecho de que AEA no producía completamente los efectos inducidos por Δ -9-THC, conduce al descubrimiento de otro endocannabinoide importante el 2-araquidonolglicerol (2-AG) (Sugiura et al., 1995). Esto se publicó después de casi 30 años de haber descubierto el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC).

El sistema endocannabinoide (SEC), actúa modulando la transmisión sináptica, modifica la actividad enzimática de los astrocitos vecinos, proceso esencial para que estas células garanticen la nutrición de las neuronas (Freund et al., 2003; Stella, 2004; Wilson & Nicoll, 2002), tiene efecto inmunomodulador; en dosis bajas los cannabinoides son inmunoestimulantes, y en dosis altas inmunosupresores (Duran et al., 2004; Guzmán et al., 2002), modula la quimiotaxis (Duran et al., 2004), controla la inhibición de la liberación y la síntesis de citocinas, especialmente IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Duran et al., 2004; Klein, 2005), incluyendo la inhibición de la expresión génica (Klein, 2005). Además, modula la actividad de los linfocitos T helper (Duran et al., 2004; Guzmán et al., 2002; Klein, 2005). Su activación provoca vasodilatación, por un doble mecanismo: en primer lugar, por modular la liberación de catecolaminas (Duran et al., 2004), y en segundo lugar, por acción directa sobre los TRPV₁, la presencia de cannabinoides en todos los tejidos y fluidos relacionados con la procreación es un indicador importante de su relación con estos procesos (Schuel

et al., 2002), participa en el inicio y mantenimiento de la lactancia, especialmente en las primeras 24 h de vida (Fride, 2004; Fride et al., 2005), su activación puede inducir apoptosis de células tumorales (Guzmán et al., 2002).

10.2.1. Cannabinoides endógenos

La identificación de receptores cannabinoides en el organismo humano, suponía la existencia de algún compuesto endógeno que pudiera actuar sobre ellos. Con las investigaciones realizadas en la década de los años 90's se identificaron estos agonistas endógenos. Estas moléculas recibieron el nombre de endocannabinoides, siendo los más estudiados la araquidonil-etanolamida (AEA) (Devane, 1992) y el 2-araquidonil-glicerol (2-AG) (Mechoulam, 1995), poseen propiedades distintas, y diversos efectos, se producen a demanda en la membrana celular a partir de los fosfolípidos en respuesta a la activación celular (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012; Katona & Freund, 2008).

Para la formación de endocannabinoides debe existir una activación celular, la cual pueden ocurrir por 3 diferentes razones; aumenta la concentración Ca^{++} intracelular, ocurre una despolarización o se produce la activación de una proteína quinasa, cuando ocurre una de estas tres respuestas, el primer paso es el aumento de la actividad de las MAPKs y la activación de la enzima fosfolipasa A2 citoplasmática (Wartmann et al., 1995), la cual actúa en la membrana lipídica liberando un mediador el cual es el ácido araquidónico siendo este el precursor de los eicosanoides; prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos y endocannabinoides, (Pacher et al., 2006).

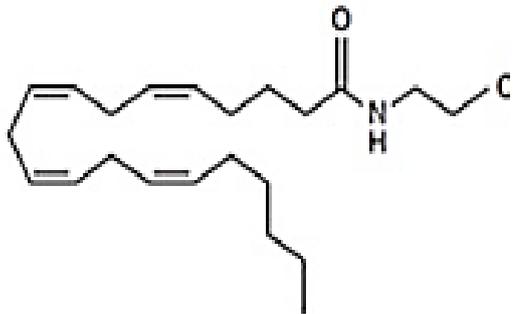
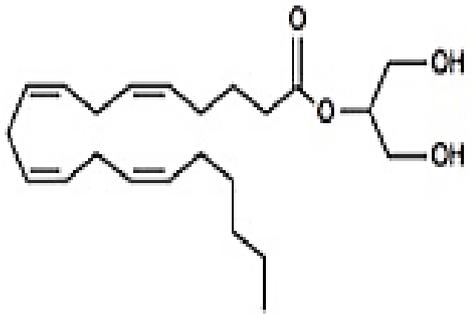
ÁCIDOS GRASOS PROVENIENTES DE LA REMODELACIÓN DE LA MEMBRANA CELULAR		
SÍNTESIS	FOSFATIDILETNOLAMINA (PE)	FOSFATIDILINOSITOL 4,5 DIFOSFATO (PI 4, 5 Dip)
	N-ACETILTRANSFERASA (NAT)	FOSFOLIPASA C (PLP C)
	N-ACIL-FOSFATIDILETANOLAMIDA (NAPE)	DIACILGLICEROL (DAG)
	N-ACIL FE FOSFOLIPASA D (NAPE-PLP D)	DIACILGLICEROL LIPASA (DAGL α)
	ARAQUIDONIL-ETANOLAMIDA(AEA)	2-ARAQUIDONIL-GLICEROL(2-AG)
DEGRADACIÓN		
	AMIDA HIDROLASA DE ACIDOS GRASOS (FAAH)	MONOACIL GLICEROL LIPASA (MAGL)
	ÁCIDO ARAQUIDÓNICO Y ETANOLAMINA	ÁC. ARAQUIDÓNICO Y GLICEROL

FIGURA 5. *Sustratos y enzimas involucradas en la síntesis y degradación de los cannabinoides endógenos araquidonil-etanolamida (AEA) y 2-araquidonil-glicerol (2-AG).*

El 2-araquidonil-glicerol (2-AG), se produce a partir de diacilglicerol (DAG) por acción de la enzima diacilglicerol lipasa- α (DAGL α), en respuesta al aumento de la concentración Ca⁺⁺ intracelular, y la araquidonil-etanolamida (AEA) se sintetiza a partir de N-acil fosfatidiletanolamina (NAPE), por la enzima NAPE-específica

fosfolipasa D (NAPE-PLD) (Shenglong & Ujendra 2018). Una vez formados y debido a sus propiedades lipídicas, los endocannabinoides principalmente 2-AG, atraviesan fácilmente la membrana celular de la neurona postsináptica, después de la liberación en el espacio intercelular, son transportados hasta la terminal presináptica (Kano et al., 2009).

Cuando se unen a su receptor son degradados por hidrólisis u oxidación, la araquidonil-etanolamida (AEA) se degrada por la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) en ácido araquidónico libre y etanolamina (**Figura 5**). Mientras que el 2-araquidonil-glicerol (2-AG) es principalmente hidrolizado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) en ácido araquidónico y glicerol (Kano et al., 2009; Murataeva et al., 2014), otras enzimas también están involucradas en la oxidación de los cannabinoides, por ejemplo, la ciclooxygenasa-2 y varias lipooxygenasas (Rouzer & Marnett, 2011).

10.2.1.1. Araquidonil-etanolamida

En el año de 1992, se publicó la identificación y caracterización en el cerebro de cerdo, del primer cannabinoide endógeno, la araquidonil-etanolamida. Este compuesto está formado por ácido araquidónico unido por un enlace amida a una molécula de etanolamina (Devane, 1992), se produce a partir de un compuesto que es la fosfatidiletanolamina, la araquidonil-etanolamida es uno de los principales ligandos moleculares endógenos del receptor CB₁, y es sintetizada a demanda en la membrana postsináptica (Kano et al. 2009).

La función de la araquidonil-etanolamida y el Δ -9-tetrahidrocannabinol, es la de neuromoduladores retrógrados en la inhibición de la sinapsis neuronal (**Figura 7a**), cuando la neurona postsináptica ha recibido información suficiente para llevar a cabo el impulso nervioso manda una señal retrograda a la neurona presináptica para

bloquear la liberación de moléculas de neurotransmisor por medio del neuromodulador araquidonil-etanolamida (Ohno, 2014). La AEA ha sido identificada, en cerebro y en tejidos periféricos de humanos y roedores. En ambas especies se ha detectado en regiones como el hipocampo, estriado y cerebelo, donde hay mayor densidad de receptores CB₁, también en tálamo, donde la expresión de este receptor es mucho más baja. Cantidades importantes de araquidonil-etanolamida han sido cuantificadas en el bazo donde se encuentran expresados los receptores CB₂. Se ha detectado en menor proporción en el corazón, suero, plasma y líquido cefalorraquídeo (Felder & Glass, 1998). Cabe destacar que la araquidonil-etanolamida aumenta su concentración a lo largo del desarrollo en el cerebro de roedores (Berrendero, 1999).

La liberación intracelular de ácido araquidónico es estimulada por la unión de la araquidonil-etanolamida ó el THC a los receptores cannabinoides, mediante un mecanismo que implica la activación de la vía de transducción de señales de las MAPKs y la fosforilación de una lipasa A2 citoplasmática (Wartmann et al., 1995), produciendo la inhibición de la síntesis de AMPc (**Figura 8**). Únicamente su unión a los receptores CB₁ tiene acción sobre los canales de Ca⁺⁺ y los canales de K⁺ (Pertwee, 1997). También se ha indicado que la unión de la araquidonil-etanolamida al receptor cannabinoide está relacionada con la liberación de NO en el sistema nervioso central y en células del sistema inmune de invertebrados y de humanos (Stefano et al., 1996). También se ha postulado un posible papel de la araquidonil-etanolamida como factor de crecimiento en las células hematopoyéticas (Valk, 1997).

Produce una serie de efectos fisiológicos, tanto centrales, por su efecto agonista parcial de receptores CB₁, por ejemplo, de la memoria y cognitivos (corteza e hipocampo), disminuye actividad motora, aumenta el apetito (modulando en el hipocampo), analgesia, inhibición de náuseas y vómitos (actuando en algunas zonas

del tronco cerebral), aunque también tiene afinidad por el receptor CB₂ (Lake, 1997), es por eso que tiene diversos efectos fisiológicos.

10.2.1.2. 2-Araquidonil-glicerol

El 2-AG es otro ligando endógeno de los receptores cannabinoides con propiedades similares a la AEA (Morena et al., 2016). El 2-AG, está formado por ácido araquidónico unido a glicerol por un enlace éster, inicialmente se aisló de los intestinos, bazo y páncreas de mamíferos (Mechoulam et al., 1995; Martin et al., 1999). También fue encontrado en el tronco cerebral, estriado e hipocampo en alta concentración (Sugiura et al., 1995), y en menor concentración en la corteza, diencéfalo y cerebelo (Bisogno et al., 1999). El 2-AG tiene efecto hipotensor el cual es atenuado por los inhibidores de la ciclooxigenasa, indicando que puede ser mediado por ácido araquidónico u otros metabolitos (Jarai et al., 2000) está implicado en diversos procesos fisiopatológicos como activación de la agregación plaquetaria (Macarrone et al., 2000). El 2-AG se une a los receptores CB₁ y CB₂ inhibiendo la actividad de la proteína efectora adenil ciclasa (AC) (**Figura 5**).

El 2-AG además de inhibir la potenciación a largo plazo en el hipocampo, regular la temperatura corporal, y ejercer efectos en el comportamiento motor (Stella et al., 1997), también participa en los procesos de proliferación de los linfocitos T y mitógenos B y T (Lee et al., 1995).

***“LOS CANNABINOIDES EXISTEN EN NUESTRO ORGANISMO PARA
RELAJARNOS, COMER, DORMIR, OLVIDAR Y DE FORMA GENERAL PARA
PROTEGER A EL ORGANISMO DE AGRESIONES NO DESEADAS”***

Mechoulam R. 2015

10.2.2. Receptores cannabinoides

Las moléculas que reciben a los cannabinoides en el organismo y cuyo reconocimiento es muy específico se denominan receptores cannabinoides, pertenecen a la super familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), generalmente actúan inhibiendo a la enzima adenil ciclasa (AC) (**Figura 4**), lo cual produce una disminución de los niveles de AMPc (Devane et al., 1988) y de las actividades celulares dependientes de este mensajero.

Los receptores CB₁ exhiben una amplia distribución en el cerebro de los mamíferos (**Figura 6**), y son los responsables de los efectos psicoactivos y anticonvulsivos producidos por el cannabis, mientras que los receptores CB₂ son más abundantes en el sistema inmune y sistema hematopoyético, están involucrados en los procesos antiinflamatorios y participan en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células (Klein et al. 2003).

Con base a la experimentación también se ha propuesto que dos receptores huérfanos acoplados a la proteína G; (GPR55 y GPR18), se consideren como receptores cannabinoides alternativos debido a la complejidad de la señalización que presentan (Carey et al., 2017).

10.2.2.1. Receptor cannabinoide 1 (CB₁R)

Después del descubrimiento histórico del Δ -9-THC, se siguió estudiando como actuaba en el organismo este compuesto junto con otros compuestos sintéticos, esto llevo a la caracterización y clonación en la década de los años 90's del receptor CB₁ (Devane et al., 1992; Munro et al., 1993), sobre el cual pueden actuar los endocannabinoides y el Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), se encuentra en mayor

proporción en el cerebro y sistema nervioso central siendo el responsable de mediar los efectos psicoactivos (Matsuda, 1990).

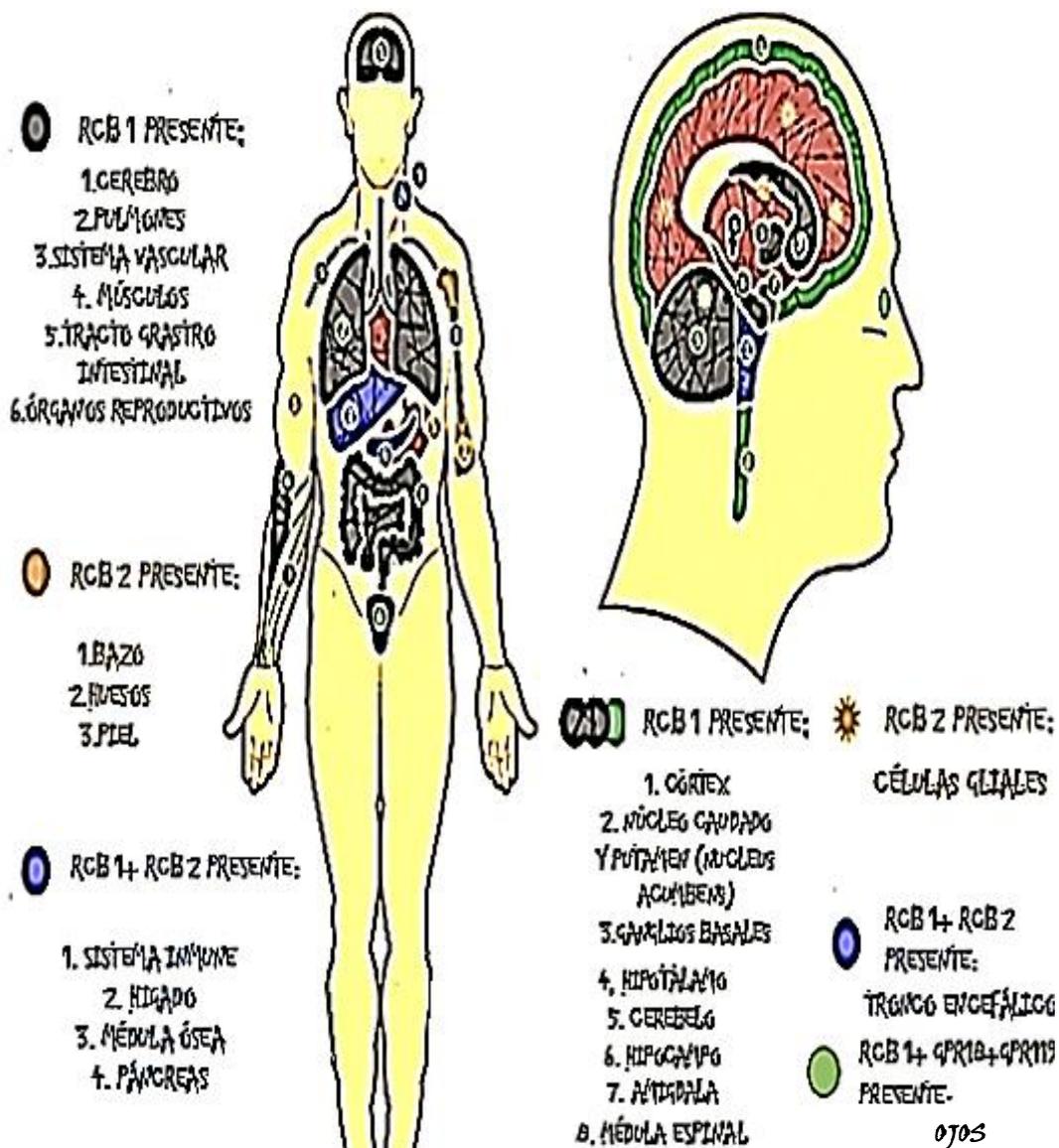


FIGURA 6. Localización y distribución de los receptores cannabinoides en los diferentes órganos y tejidos del cuerpo humano (Fundación CANNA, 2019).

Se expresa principalmente como receptor presináptico, y su efecto fundamental es modular la actividad de diversos neurotransmisores, como acetilcolina, dopamina, noradrenalina, glutamato, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y L-Aspartato (Ishac et al., 1996; Kathmann et al., 1999; Nakazi et al., 2000; Szabo et al., 1999)

El receptor CB₁ es un polipéptido que está codificado por el gen CNR₁ y consta de 472 aminoácidos en humanos, (473 aminoácidos en rata y ratón, con 97-99% de identidad de secuencia de aminoácidos entre estas especies). También se han detectado variaciones de este receptor asociadas a la exposición de cannabis (Schacht et al., 2012; Agrawal & Lynskey, 2009). Hay concentraciones altas del receptor CB₁; en el hipocampo, en la corteza, el cerebelo y ganglios basales (**Figura 6**) (Herkenham et al., 1991) de hecho, es el receptor acoplado a proteína G más abundante del cerebro prenatal y postnatal en mamíferos, esto implica su relación con el desarrollo armónico de las estructuras cerebrales (Munro et al., 1993; Fernández-Ruiz et al., 2004).

Se encuentra con gran densidad en aquellas regiones responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria y cognición (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (médula espinal y sustancia gris periacueductal).

También se expresa en: el sistema nervioso periférico, testículos, sistema inmune, glándula adrenal, médula ósea, corazón, vasos sanguíneos, pulmón, próstata, timo, amígdalas, bazo (**Figura 6**), y en muy baja densidad en el tronco cerebral donde se controla la respiración y el ritmo cardiaco, lo que explica por que no hay intoxicación por sobredosis (Di Marzo et al., 2002; Ramos & Fernandez, 2000), mientras que el receptor CB_{1b} (con delección de 33 aminoácidos en el extremo N-terminal) muestra un nivel de expresión más alto en el hígado y en las células de los islotes pancreáticos donde participa en el metabolismo (Gonzalez et al., 2016).

10.2.2.2. Receptor cannabinoide 2 (CB₂R)

Continuando con las investigaciones, se identificó y clono el receptor CB₂ (Munro et al., 1993), este receptor carece de psicoactividad al ser activado, es de naturaleza protectora y actúa de manera conjunta con el sistema inmune y otros sistemas fisiológicos. Clonado en 1993 por Sean Munro, el receptor CB₂ es un polipéptido, codificado por el gen CNR₂, que consiste en 360 aminoácidos en humanos. Solo comparte 44% de homología de secuencia con el receptor CB₁ a nivel de proteína (Munro et al., 1993). El receptor CB₂ también tiene mayor diferencia entre los humanos y los roedores en comparación con el receptor CB₁, ya que la homología de la secuencia de aminoácidos es ligeramente por encima del 80% entre humanos y roedores (Liu et al., 2009).

En humanos, han sido identificadas dos isoformas del receptor CB₂, con una predominantemente expresada en testículo y en niveles inferiores en regiones de recompensa cerebral, mientras que la otra se expresa principalmente en el bazo y en niveles inferiores en el cerebro (Liu et al., 2009). También en otros órganos linfoides como: timo, amígdalas, médula ósea y páncreas, en células mieloides, macrófagos y monocitos de bazo (**Figura 6**), en leucocitos de sangre circulante y en una gran variedad de líneas de células inmune, (células mieloides y eritroides, macrófagos, mastocitos y linfocitos T y B) (Howlett, et al., 2002; Pertwee et al., 1998; Pertwee et al., 1997).

También se han identificado en microglía, en las mitocondrias cerebrales. (Carlisle et al., 2002; Bobes & Calafat, 2000) y el corazón (Joyeux et al., 2002), se ha detectado en células endoteliales aisladas de arterias pulmonares de carnero (Zoratti et al., 2003), y al contrario que el receptor CB₁ su activación no modifica la actividad de

neurotransmisores. Cuando el CBD se une al receptor CB₂ en esplenocitos y timocitos, se presenta la actividad inmuno-moduladora producida por la inhibición de la adenil ciclasa (AC), con esto se reduce la actividad de la proteína quinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc, lo que produce una disminución en la transcripción del gen para la interleuquina-2 (IL-2) y por lo tanto su liberación (Condie et al., 1996).

10.2.2.3. Receptor de potencial transitorio V1 (TRPV₁)

Hay evidencias farmacológicas y bioquímicas de la existencia de varios receptores de esta subfamilia que se denominan receptores de potencial transitorio V1 (TRPV₁) (Szallasi & Blumberg, 1999). El TRPV₁ fue descrito en un principio como receptor vanilloide y se consideraba como su principal agonista a la capsaicina (el principio activo del pimiento picante), pero actualmente se considera un receptor de comunicación sensorial muy importante que integra varias vías de señalización sensorial, incluyendo la del dolor. El TRPV₁ se expresa en numerosas neuronas que participan en un proceso complejo de señalización, el cual consiste en un canal de iones responsable de la transmisión del dolor y otras funciones, es estimulado por cambios de pH, ácidos, calor, capsaicina y araquidonil-etanolamida, al activarse, puede desencadenar una serie de respuestas como la liberación de NO (Deutsch et al., 1997), la excitación de neuronas perivasculares sensoriales en la pared de los vasos sanguíneos, liberación de CGRP que tiene efectos sobre el sistema cardiovascular y el sistema inmunológico, además de la modulación de la sensación dolorosa (Smart et al., 2000; Li et al., 1999).

El bloqueo in vivo de TRPV₁ causa hipertermia en distintas especies, desde roedores hasta humanos, sugiriendo que TRPV₁ está involucrado en el

mantenimiento de la temperatura corporal. El AMG 517, un agonista altamente selectivo de TRPV₁ fue eliminado de ensayos clínicos por la alta incidencia en casos de hipertermia (Gavva et al., 2008), la araquidonil-etanolamida se comporta también como un agonista del TRPV₁ (Ross, 2003).

10.3. Señalización retrograda

Se ha descrito que la activación de los receptores cannabinoides en las neuronas, se lleva a cabo de la siguiente forma (Rácz et al., 2008):

- Llegada del impulso nervioso y despolarización de la terminal presináptica.
- Liberación presináptica de neurotransmisor.
- Unión del neurotransmisor al receptor postsináptico.
- Entrada de calcio en la terminal postsináptica.

El resultado de la interacción cannabinoide-receptor, es la inhibición de la liberación de neurotransmisores (**Figura 7a**).

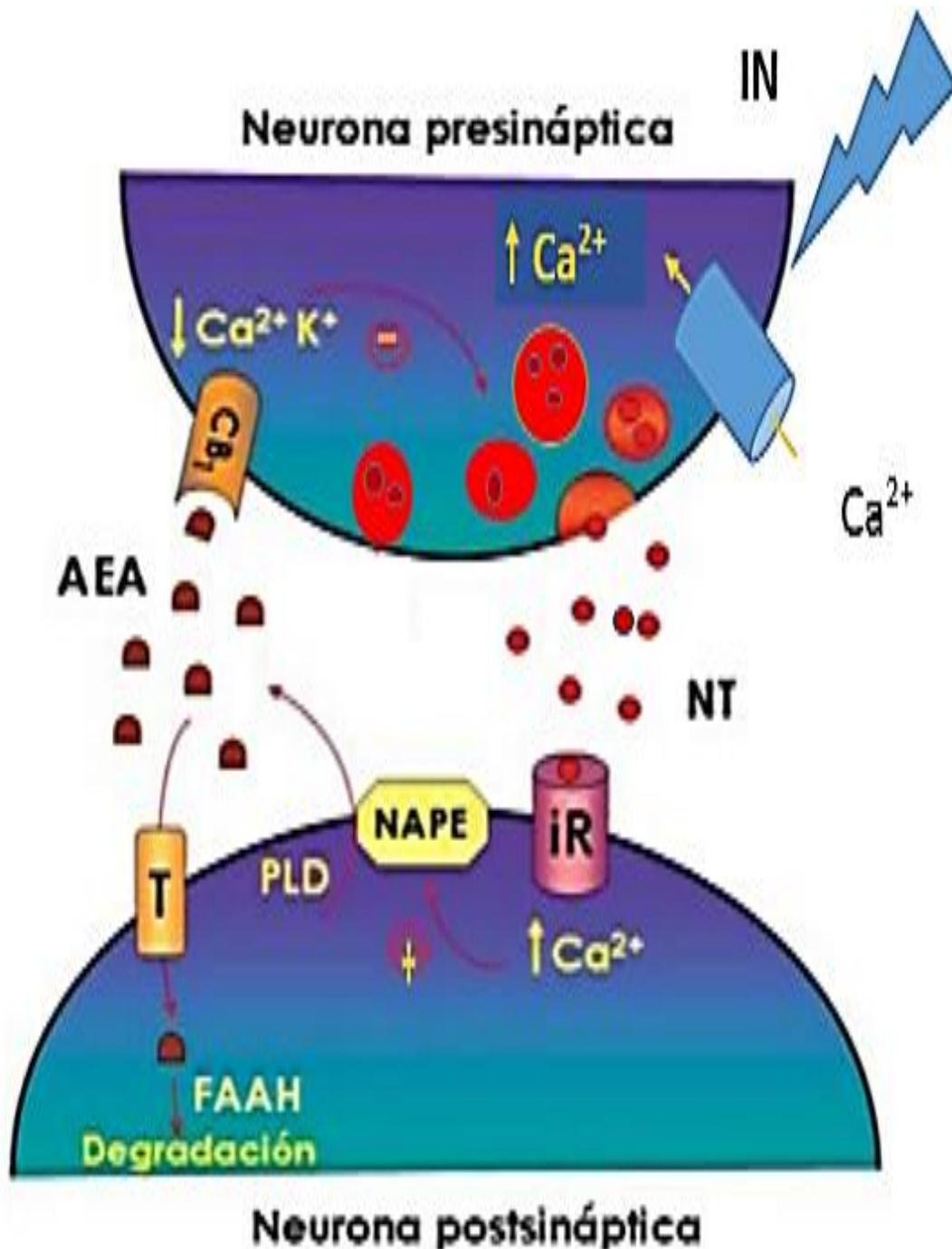


FIGURA 7a. Modelo celular que representa el mecanismo de acción de la araquidonil-etanolamida (AEA), para la supresión de la neurotransmisión inducida por la despolarización en las neuronas (Modificado de Guzmán & Galve-Roperh, 2009).

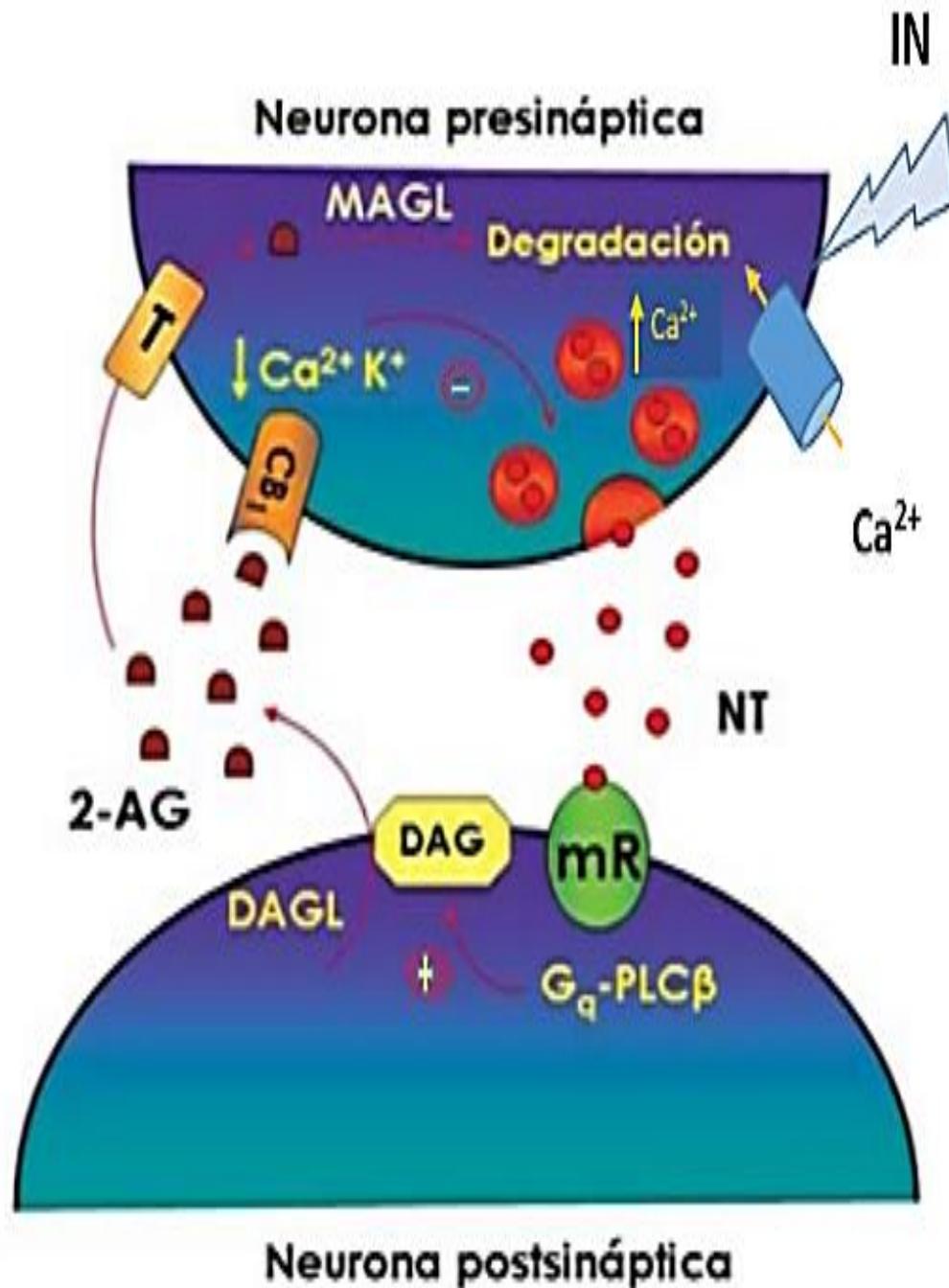


FIGURA 7b. Modelo celular que representa el mecanismo de acción del 2-Araquidonil-glicerol (2-AG), para la supresión de la neurotransmisión inducida por la despolarización en las neuronas (Modificado de Guzmán & Galve-Roperh, 2009).

La señalización retrógrada, comienza con la activación de la fosfolipasa C (PLC) y la diacilglicerol lipasa (DGL), estas enzimas producen 2-Araquidonil-glicerol (2-AG) a partir de la hidrólisis de los fosfolípidos de la membrana como el diacilglicerol (DAG), en respuesta al aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular en la neurona

postsináptica (Kano et al., 2009; Ohno-Shosaku et al., 2014), el 2-AG se libera y atraviesa el espacio extracelular y llega a la terminal presináptica donde se une al receptor CB₁ (Basavarajappa, 2007; Crowe et al., 2014). La unión del ligando al receptor produce la activación de proteínas G por su unión con moléculas de GTP (**Figura 8**), adquiriendo la capacidad de disociarse la subunidad α del complejo $\beta\gamma$. La subunidad α inhibe a la enzima adenil ciclasa (AC). Esto se traduce en menor producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y por lo tanto hay una menor actividad de la proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA), que está implicada en depresión a largo plazo (LTD) (Zhao & Tzounopoulos, 2011), lo cual produce en última instancia una disminución de la fosforilación de algunas proteínas quinasas que a su vez intervienen en otras vías de señalización.

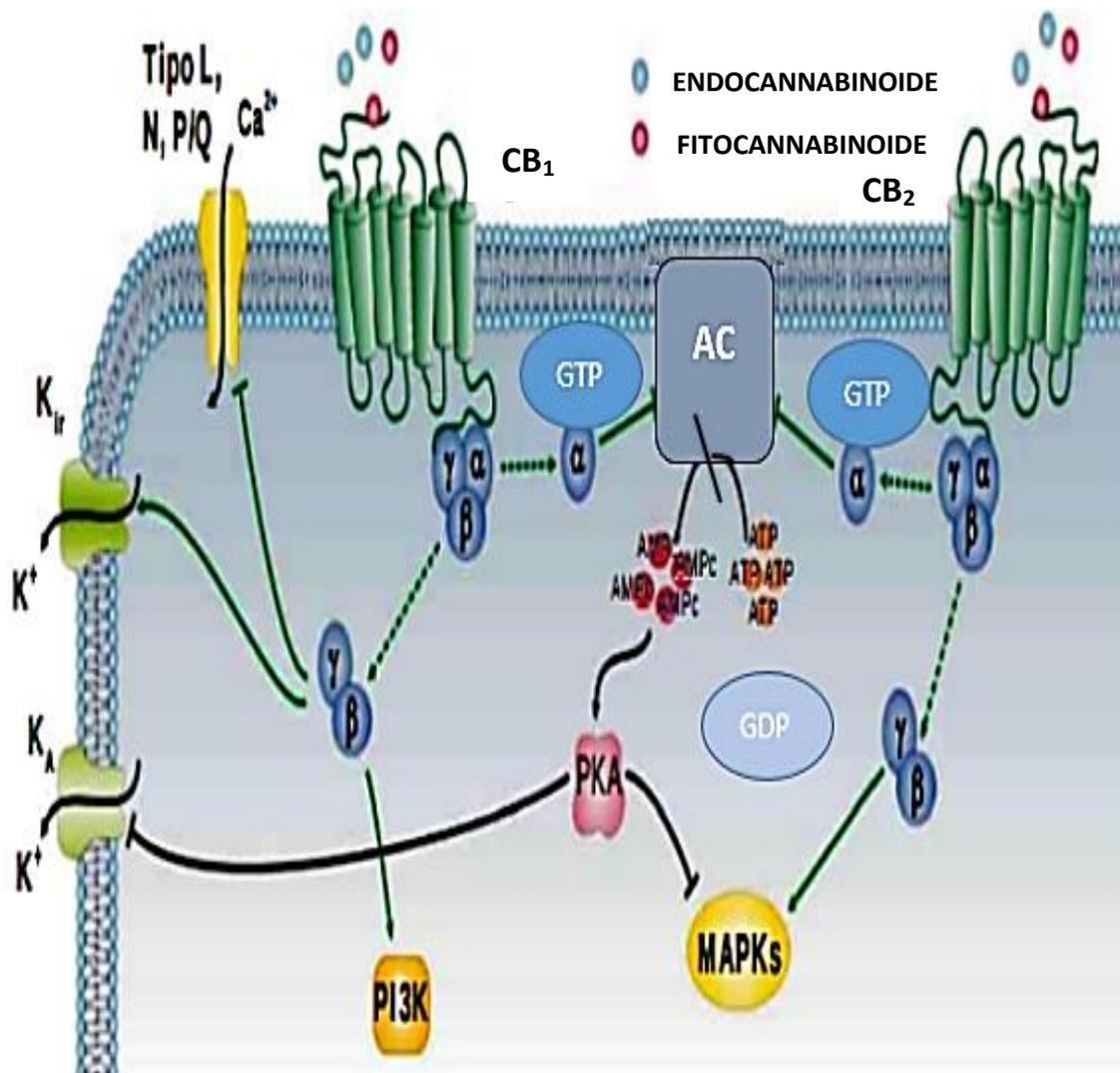


FIGURA 8. Modelo celular que representa las vías de transducción de señales desencadenadas por la activación de los receptores cannabinoides (Modificado de Bosier et al., 2010).

Este es el caso de algunos canales de K⁺ del tipo GIRK, en los que la pérdida de actividad de la PKA, conduce a una disminución de su fosforilación y produce un aumento de la conductancia facilitando la salida de K⁺, disminuyéndose la despolarización de la membrana (Deadwyler et al., 1995). La apertura de canales de potasio también produce la expresión de quinasas como la regulada por señales extracelulares (ERK), la c-Jun N-terminal (JNK), la proteinquinasa B (PKB); la inhibición del factor nuclear κ -B (NF-κB); la activación de ceramidas y la

proteínquinasa activada por el mitógeno p38 MAPK (**Figura 10**) (Guzmán et al., 2002; Mechoulam & Lichtman, 2003; Stella, 2004).

También ocurre una disminución de la actividad de los canales de Ca^{2+} del tipo L, N (Mackie & Hille, 1992) y P/Q (Twitchell et al., 1997; Devane et al., 1988) dependientes de voltaje, de tal forma que se bloquea la entrada de este ion, lo que produce hiperpolarización de la célula, y es mediante estos dos mecanismos que se suprime la liberación de neurotransmisores en la terminal presináptica (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012; Ohno-Shosaku et al., 2014).

Por otra parte, el dímero $\beta\gamma$ de la proteína G participa en: la activación de canales de potasio, la regulación de la actividad de la AC y otros componentes celulares, además en la activación de distintas vías, por ejemplo, la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (Crespo et al., 1994), que representa un mecanismo de señalización clave que transduce señales extracelulares al núcleo, y regula muchas funciones, tales como los procesos de división, proliferación, diferenciación y apoptosis, anteriormente se pensaba que este proceso era dependiente de la activación de receptores con actividad intrínseca tirosina quinasa (RTK), pero también es posible activarlo a través de receptores acoplados a proteína G (GPCR) mediante el fenómeno de transactivación (**Figura 9**) (Crespo et al., 1994; Wetzker & Böhmer, 2003). Por otra parte, también se activa la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) que es crucial en numerosos aspectos como la regulación del metabolismo de la glucosa, el crecimiento y la supervivencia celular (**Figura 10**) (Hiles et al., 1992).

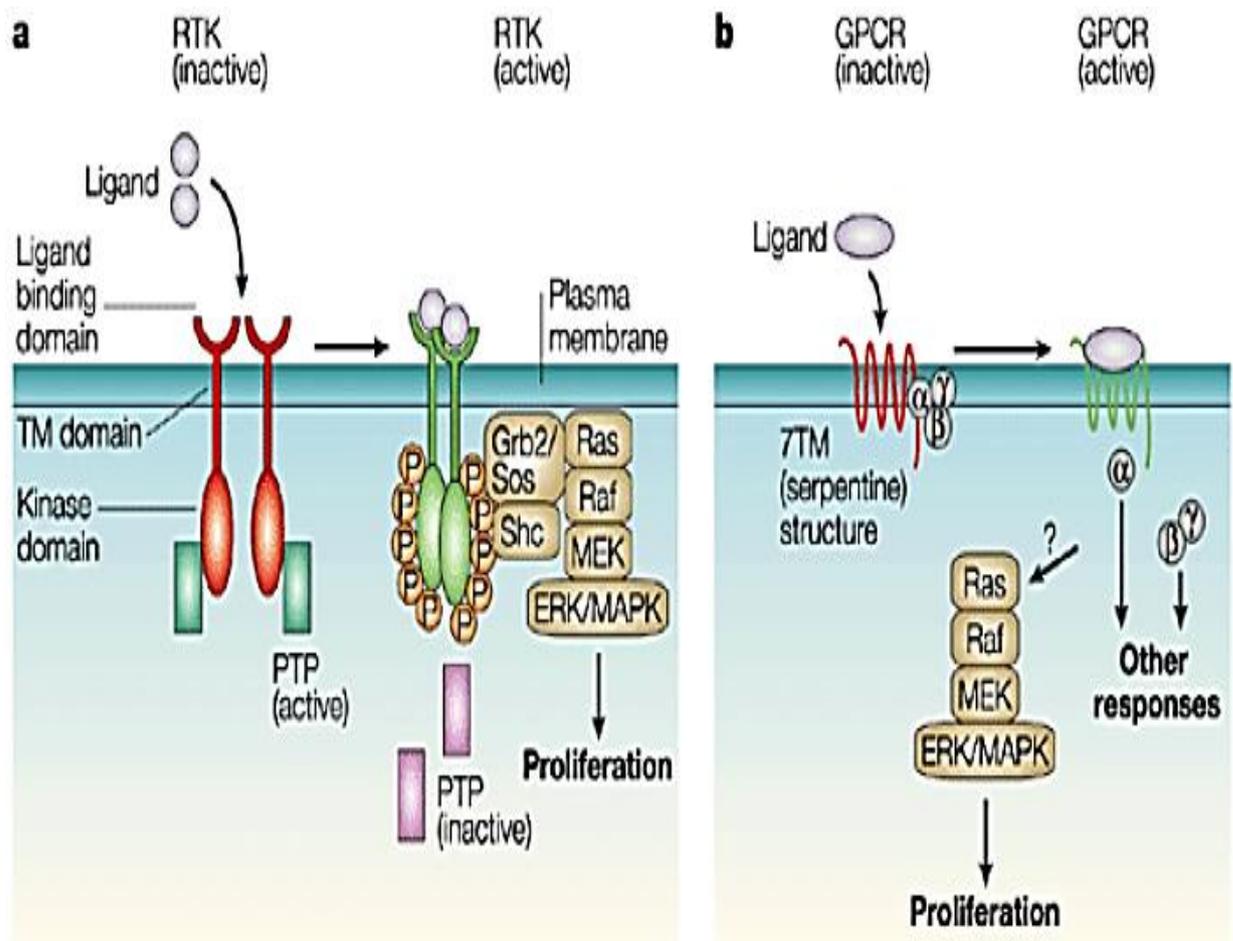


FIGURA 9. Modelo celular que representa la activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), mediada por a) Receptores con actividad Tirosina quinasa (RTK) ó por b) Receptores acoplados a proteína G (GPCR) (Wetzker & Böhmer, 2003)

La terminación de la señalización requiere la degradación de 2-AG por MAGL, que se expresa en terminales sinápticos selectivos y células gliales (**Figura 7b**) (Kano et al., 2009; Castillo et al., 2012). En algunos casos los agonistas endógenos de los receptores de cannabinoides estimulan la formación de AMPc, activando proteínas Gs (Childers et al., 1993). La explicación de este contrasentido puede justificarse con la existencia de diferentes tipos de adenil ciclasa (AC), (Rhee et al., 1998). También con la presencia de mecanismos activadores e inhibidores de adenil ciclasa (AC), y se postula una relación dual, que resulta en el equilibrio entre los dos estímulos.

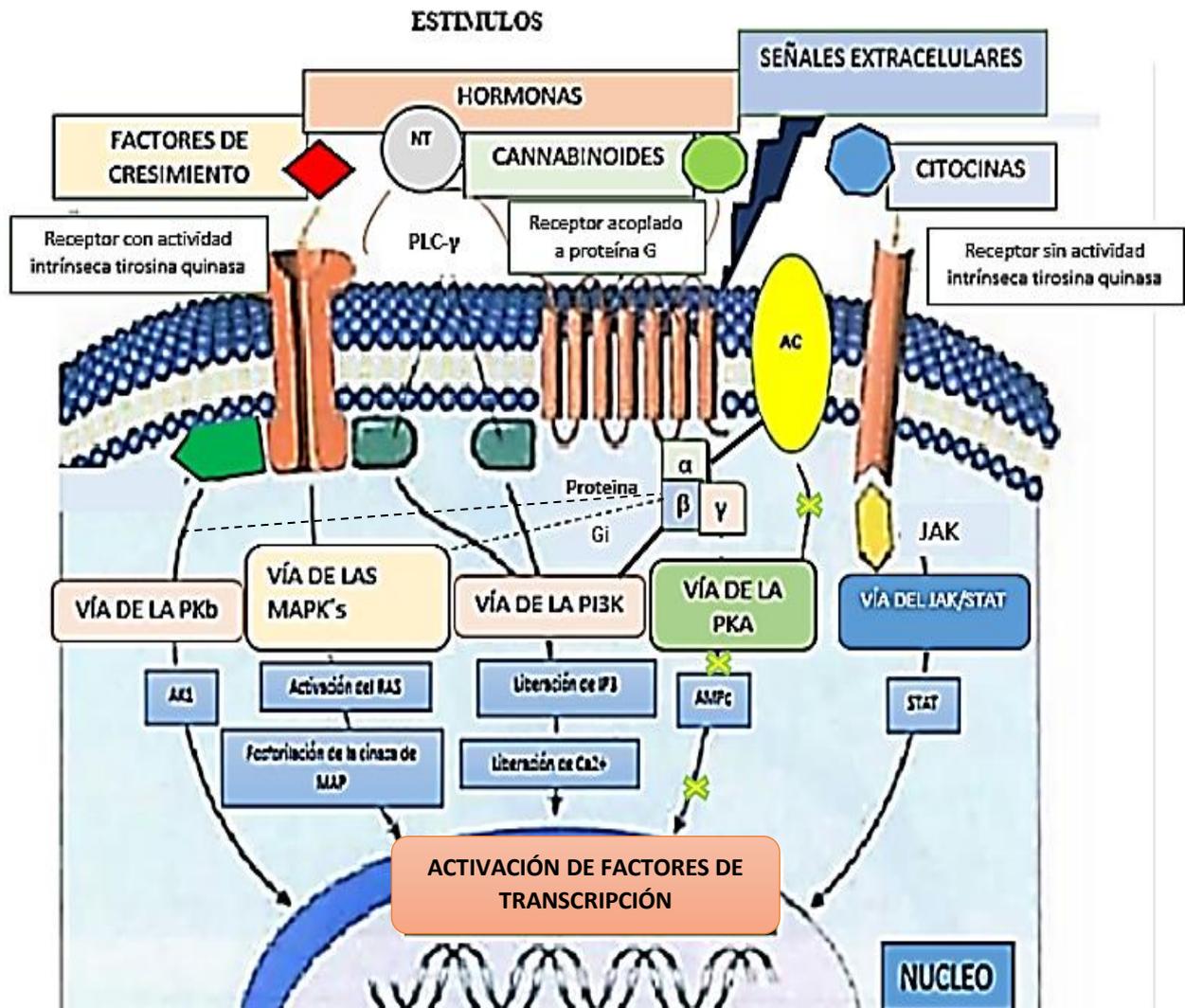


FIGURA 10. Modelo celular que representa de la cascada de transducción de señales, para la activación de factores de transcripción, producida por la unión de cannabinoides, hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y citoquinas con su respectivo receptor (Modificado de Cuadrado & Nebreda, 2010).

En gran parte las vías de transducción conducen a la síntesis de factores de transcripción que se translocan al núcleo donde regulan la expresión de determinados genes. La administración de cannabinoides puede producir modificaciones bioquímicas a nivel genético, por las vías de señalización que utilizan, y provocar una cronificación de determinadas funciones metabólicas (Larrinaga & Vergel, 2001).

Capítulo IV

11. ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS FITOCANNABINOIDES EN ENFERMEDADES CRÓNICO-DEGENERATIVAS

El consumo de cannabis, como droga de abuso según la legislación, y más aún por la falta de información sobre sus efectos benéficos en la salud, hace que se considere una droga peligrosa y que no debe regularse, sin embargo, los estudios realizados recientemente en países donde su uso terapéutico y adulto está legalizado y regulado, muestra que no ha aumentado su consumo (Lobo, 1998; Anderson et al., 2021). Un estudio británico mostró que otras drogas como el alcohol o la heroína provocan más daño que el cannabis; además, el tabaco y el alcohol que son drogas permitidas están entre las 10 drogas más perjudiciales por encima del cannabis (Nutt et al., 2010), otros estudios afirman que el CBD puede ayudar a frenar la adicción del alcohol, el tabaco y la cocaína (Morgan et al., 2013; Mahmud et al., 2016; Lucas et al., 2021).

Los cannabinoides tienen un margen de seguridad bastante amplio. En una revisión sistemática sobre el perfil de seguridad del cannabis se analizaron 31 estudios realizados en las últimas 40 décadas que valoraban su seguridad, concluyendo que la mayoría de los efectos adversos no son graves y no hubo diferencias significativas entre la incidencia de efectos adversos graves entre los grupos de cannabis medicinal y los grupos de control (Wang et al., 2008).

Cabe de resaltar el caso de Graciela Elizalde “Grace”, ya que la enfermedad que padece llamada síndrome de Lennox-Gastaut, es un tipo de epilepsia grave que provoca retraso en el desarrollo, produce múltiples convulsiones al día y espasmos. En estas condiciones para mejorar su situación se emplearon 19 diferentes

tratamientos farmacológicos y una callostomia (sección del cuerpo calloso) infructuosamente, el único tratamiento eficaz fue una solución de cannabis con una alta concentración de CBD (componente no psicoactivo del cannabis) (BBC MUNDO, 2015), con el cual se ha mejorado su calidad de vida.

Actualmente el conocimiento de los mecanismos de acción fisiológicos de los cannabinoides, ha permitido que se inicie el desarrollo de estrategias terapéuticas para varias alteraciones (Figura 11).

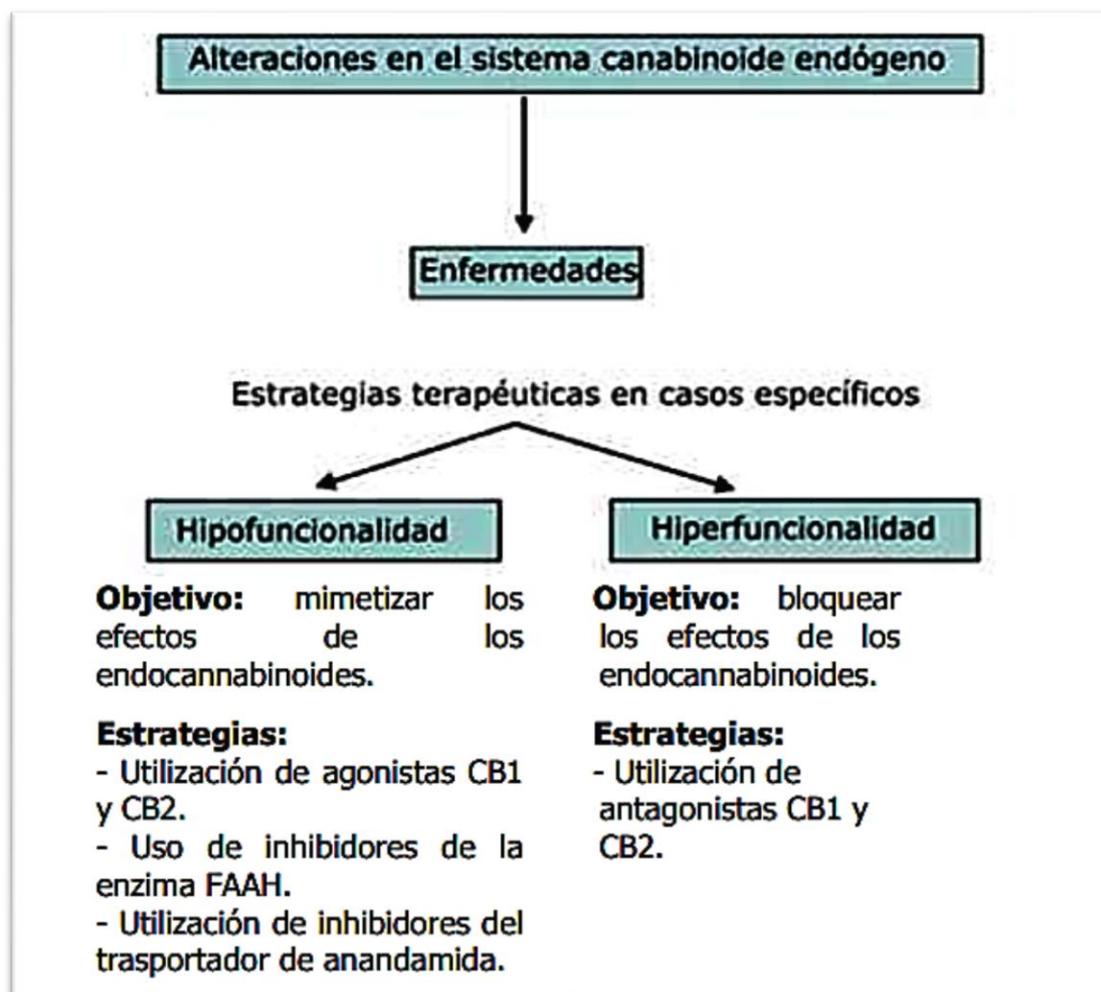


FIGURA 11. Estrategias terapéuticas para el tratamiento de alteraciones en el sistema endocannabinoide (SEC) (Tacoronte et al., 2008).

Los mecanismos terapéuticos son resultado de el acoplamiento del ligando (cannabinoide) y su receptor (GRCP), produciendo la modulación de sistemas de

neurotransmisión, y vías de transducción de señales que desencadenan muchos eventos intracelulares. El resultado eventual es una alteración en actividad celular y cambio en el programa de los genes que se expresan dentro de las células (Cuadrado & Nebreda, 2010).

Diversas patologías se presentan por un funcionamiento alterado (excesivo o disminuido) de los sistemas de señalización que utilizan las células para comunicarse. A su vez, múltiples fármacos actúan modulando esta comunicación a diferentes niveles (Hopkins & Groom, 2002; Cohen, 2002). Enfermedades como el cáncer, la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares, los procesos neurodegenerativos o inflamatorios se derivan de estas alteraciones, ya sea por cambios en los niveles de mensajeros, en el número o la funcionalidad de los receptores o de los distintos componentes de las cascadas de transducción, o también por una combinación de estos factores.

11.1. ACTIVIDAD ANALGÉSICA

El uso de cannabis medicinal ha tenido un incremento exponencial a nivel global, se estima que entre el 55% y el 80% de las personas que utilizan el cannabis medicinal lo hacen para el alivio del dolor, sobre todo del dolor crónico (Nugent et al., 2017). El dolor es una de las causas más frecuentes de consulta médica y tiene gran influencia sobre el funcionamiento y calidad de vida del paciente, los analgésicos utilizados para combatir este síntoma, son eficaces, sin embargo, existen muchos pacientes en los que el control del dolor es muy difícil, ya sea el dolor nociceptivo de tipo inflamatorio, el dolor de tipo neuropático, o una combinación de ambos como el dolor causado por cáncer.

Los fármacos utilizados actualmente para el tratamiento del dolor son:

- Antiinflamatorios no esteroideos: son fármacos seguros, pero no están exentos de reacciones adversas; irritación gástrica y hemorragia (ácido-acetilsalicílico), alteraciones hepáticas en dosis elevadas (paracetamol) e interacciones farmacológicas variadas (hematológicas, renales, etc.) con otros fármacos.
- Analgésicos opiáceos: codeína, dextropropoxifeno, morfina, petidina, metadona, fentanilo, etc., en su mayoría son potentes analgésicos, están indicados en el dolor intenso especialmente el dolor visceral y el dolor canceroso, sus principales efectos adversos son: náuseas, vómitos, estreñimiento, estados de euforia y disforia; dosis elevadas producen depresión respiratoria e hipotensión y presentan tolerancia farmacológica a los efectos analgésicos, siendo necesario ajustar las dosis. Sin un adecuado control médico pueden ocasionar dependencia por su elevado potencial de abuso.

El potencial terapéutico del SEC en la modulación del dolor ha mostrado buenos resultados, las propiedades analgésicas y antiinflamatorias de los cannabinoides, se han demostrado en modelos animales y en casos clínicos de pacientes. Determinando que el efecto analgésico de los cannabinoides está mediado por varios mecanismos que involucran, interacciones con los sistemas opioides endógenos, (Smith et al., 1994), por ejemplo; los agonistas de los receptores cannabinoide mejoran el efecto de los agonistas de los receptores opioides μ (MOR) y k (KOR) (Pisanti et al., 2009), lo que se traduce en una mejoría de la eficacia analgésica. Además, los cannabinoides modulan la liberación y actividad de neurotransmisores especialmente noradrenérgicos y glutaminérgicos, lo que altera la percepción del estímulo doloroso (Lichtman et al., 1991; Pertwee, 2001), también por interactuar con los receptores sensoriales TRPV₁ (Smart et al., 2000) y con prostaglandinas. Adicionalmente, en presencia de dolor se induce la liberación de araquidonil-

etanolamida, lo que sugiere que el sistema endocannabinoide tiene un papel importante en la modulación del dolor (Netzahualcoyotzi et al., 2009).

Los cannabinoides sintéticos, endocannabinoides y fitocannabinoides, modulan la inflamación al unirse a diversos receptores (CB1 y CB2, GPR55 y TRPV) localizados en las células del sistema inmune. La activación de los receptores CB1 y CB2 conduce a la transducción de señalización de MAPK y aumenta la producción de ROS y ceramidas. Por otro lado, la activación del receptor GPR55 produce la transducción de la vía de señalización de AKT, estas activaciones en última instancia producen cambios epigenéticos (**Figura 12**) (Holloman et al., 2021).

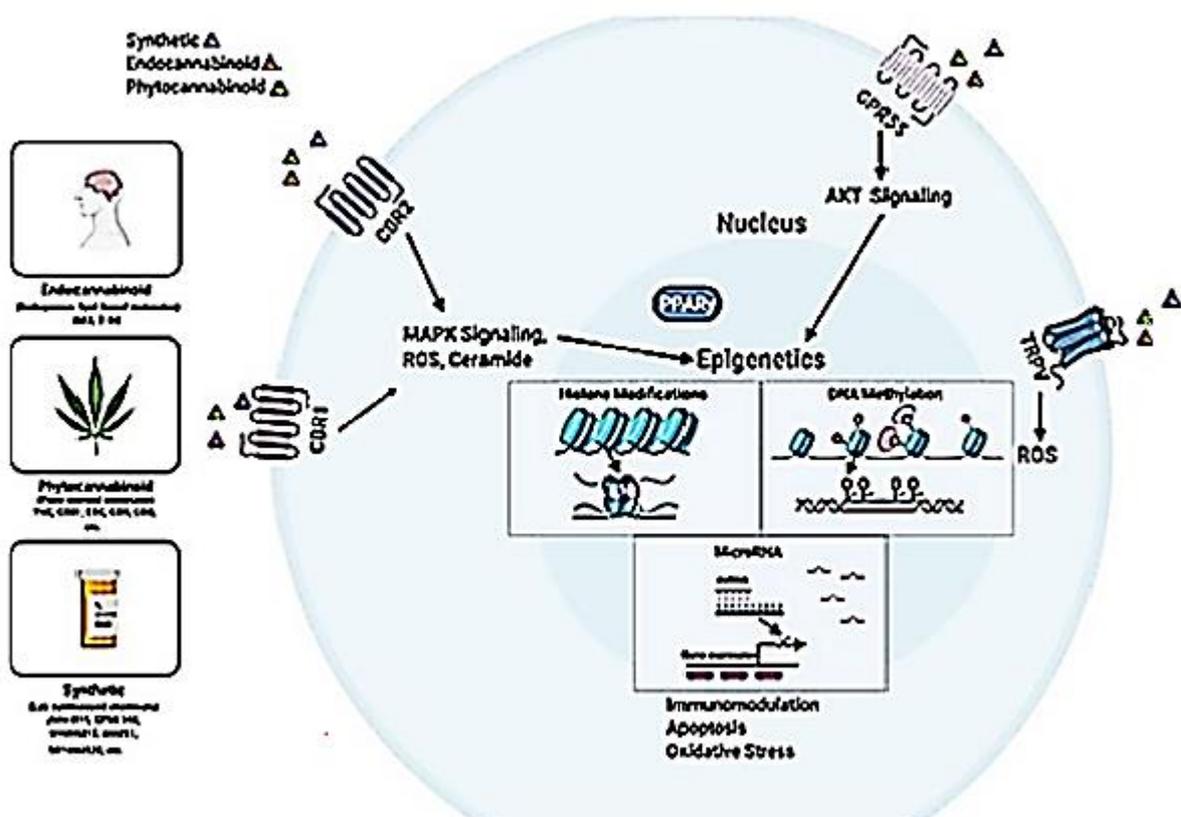


FIGURA 12. Modelo celular de las alteraciones epigenéticas inducidas por cannabinoides al unirse a diversos receptores (CB₁R y CB₂R, GPR55 y TRPV) localizados en la membrana de las células del sistema inmune (Holloman et al., 2021).

Estudios en el laboratorio, muestran que con la activación de los receptores CB₁ y CB₂ se suprime la hiperexcitabilidad neuronal, la hiperalgesia y la alodinia. Además,

en modelos experimentales los cannabinoides son eficaces en dolores agudos inflamatorios y neuropáticos (Campbell et al., 2001). También se mostró que la administración del antagonista cannabinoide SR 141716A del receptor CB₁ produce hiperalgesia, lo que sugiere la existencia de un tono cannabinoide basal, cuya inhibición sería la responsable de esta hiperalgesia (Richardson et al., 1998). Experimentalmente, se mostró en otro estudio que los cannabinoides redujeron el dolor quirúrgico, la inflamación y el dolor del nervio ciático (Costa et al., 2007; Genaro et al., 2017). Aunque el efecto analgésico del cannabis se ha considerado inseparable del efecto psicoactivo; se mostró que algunos fitocannabinoides que no son psicoactivos muestran propiedades analgésicas, un ejemplo es el cannabidiol (CBD) el cual tiene un potente efecto analgésico (Evans, 1991).

La activación de los receptores CB₂ inhibe las respuestas dolorosas (Clayton et al., 2002), por lo que el uso de agonistas específicos de los CB₂R son una posibilidad para el tratamiento de dolores tanto agudos como crónicos sin efectos psicoactivos. Esto es especialmente relevante para el tratamiento de dolores neuropáticos (Malan et al., 2003), también se han diseñado cannabinoides sintéticos, un ejemplo es el Δ -8-THC-11oico y el (-)-HU-210 los cuales no tienen efecto psicoactivo y son específicos de los receptores CB₂ (Murphy & Bartke, 1992; Ashton et al., 1997).

Los cannabinoides también han mostrado eficacia en ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con dolor canceroso, ellos refieren un alivio significativo (Noyes et al., 1975). Las reacciones adversas más frecuentes fueron somnolencia, obnubilación mental y en algunos casos euforia como efecto psicoactivo de los cannabinoides. También se ha observado que los cannabinoides tienen potencial en el tratamiento del dolor canceroso, ya sea como terapia única (Stott et al., 2005) o en combinación con otros analgésicos (Notcutt et al., 1997; Skrabek et al., 2008).

El Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) tiene varios mecanismos antiinflamatorios; entre ellos, la inhibición de la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE-2) (Burstein et al., 1973), lo cual disminuye la agregación plaquetaria (Schaefer et al., 1979), y estimula a las lipooxigenasas (Fimiani et al., 1999), también a diferencia de los AINE, su mecanismo no presenta inhibición de la ciclooxigenasa (Stott et al., 2005). Incluso se ha corroborado que la activación de receptores para cannabinoides incrementa el efecto analgésico de antiinflamatorios no esteroideos (Notcutt et al., 1997), resaltando la posibilidad de una nueva terapéutica que involucre ambos tipos de fármacos para lograr potenciar su efecto farmacológico.

Las dosis bajas de Δ -9-THC, potencian la analgesia en dolores crónicos asociados a neoplasias y en el dolor por lesión de la médula espinal (Maurer et al., 1990). La administración de opiáceos y cannabis vaporizado, mostró un aumento de la analgesia sin alterar significativamente los niveles de morfina en el plasma, lo que podría permitir la combinación de tratamientos, también se consiguió aliviar el dolor crónico, y reducir las dosis del analgésico concomitante junto con los efectos secundarios (Abrams et al., 2011), además cuando las personas conocen los efectos secundarios la terapia cannábica se tolera bien. Diferentes preparados de cannabis (dronabinol, nabilona, extractos de cannabis, cannabis inhalado), han mostrado sus efectos analgésicos en diferentes tipos de dolor crónico (Hazekamp et al., 2009). Hay pruebas de que los endocannabinoides producidos en la médula espinal pueden favorecer a combatir el dolor al reducir la actividad neuronal (Christie et al., 2009), Otro estudio demostró que Sativex® mejoró significativamente el dolor que se presentaba durante el movimiento, en reposo y también la calidad de sueño en 58 personas con artritis reumatoide (Blake et al., 2006).

Actualmente hay extractos de cannabis en uso clínico que contienen la totalidad de la planta de cannabis, como el Cannador® y el Sativex®. El primero, contiene Δ -9-THC y CBD en una proporción de 2:1 y otros cannabinoides, el cual se administra en cápsulas orales. El Sativex® contiene Δ -9-THC y CBD en una proporción 1:1 y se administra en forma de aerosol (vía mucosa bucal). El perfil farmacocinético del Δ -9-THC al usar Sativex® es similar al del Δ -9-THC usado en cápsulas ingeridas, lo que sugiere que la mayor parte del Δ -9-THC se absorbe en las mucosas (EISOhly et al., 2000).

Los resultados preclínicos disponibles sugieren que la activación del SEC para la prevención y el tratamiento del dolor neuropático es una opción terapéutica posible. La evidencia clínica muestra que el cannabis fumado alivia el dolor neuropático (Aly & Masocha, 2021). Un estudio reciente realizado en el Reino Unido, indica que los medicamentos a base de cannabis son una opción terapéutica emergente en el tratamiento del dolor crónico primario. El tratamiento del dolor crónico con aceites sublinguales a base de cannabis, se asoció con una mejora en los resultados específicos del dolor, la calidad de vida relacionada con la salud y la calidad del sueño autoinformada (Kawka et al., 2021).

11.2. ACTIVIDAD ANTINEOPLÁSICA

Las células se pueden dividir siguiendo las instrucciones que contienen en su código genético, su multiplicación da lugar a más células sanas y funcionales que conforman los tejidos y órganos del cuerpo. En ocasiones se producen células anormales cuando la información contenida en los genes sufre alteraciones debido a diferentes factores, las células anormales proliferan creciendo de manera acelerada, este cambio en la información genética se denomina mutación que es un error en el

genoma y el producto son células anormales, si se producen varias mutaciones se da origen a células cancerosas generadoras de una estirpe con alteraciones genéticas. Para asegurar su propio suministro de energía las masas tumorales generadas por el crecimiento continuo de células anormales, forman sus propios vasos sanguíneos. Cuando el tumor invade el tejido circundante en cualquier parte del cuerpo ocurre “metástasis” que se refiere a masas tumorales localizadas en diversos puntos del organismo.

Hay varios factores que contribuyen a la generación de tumores y se clasifican en:

Físicos: Exposición a fuentes de radiación, isotopos radiactivos, entre otros.

Químicos: Los productos derivados de la combustión de un cigarrillo, virus que alteran el ADN.

Biológicos: como la apoptosis.

La apoptosis es el mecanismo por el cual una célula induce su propia muerte, contribuyendo a que las células que ya no funcionan o sean dañinas mueran de manera programada. Actualmente hay mucha información de los mecanismos de acción molecular que ocupan los cannabinoides en el organismo para ejercer su efecto antineoplásico, lo cual permite predecir sus efectos terapéuticos en casos de personas que padecen cáncer, siendo una gran alternativa de tratamiento en comparación con la toxicidad producida por la quimioterapia convencional. En animales de experimentación tratados con dosis altas de Δ -9-THC se ha comprobado que desaparecían tumores de mama, próstata, gliomas, epitelomas tiroideos y linfomas. Este efecto parece estar mediado por los receptores CB₁, CB₂, y TRPV₁. Los cannabinoides estimulan las cascadas de MAPKs, ERK, quinasas activadas por estrés (JNK) y p38 MAPK (Rueda et al., 2000; Derkinderen et al., 2001). Se han

llevado a cabo ensayos en fase II, para estudiar el efecto de la administración local de Δ -9-THC sobre el crecimiento de glioblastoma multiforme en humanos, obteniendo muy buenos resultados (Guzman, 2003).

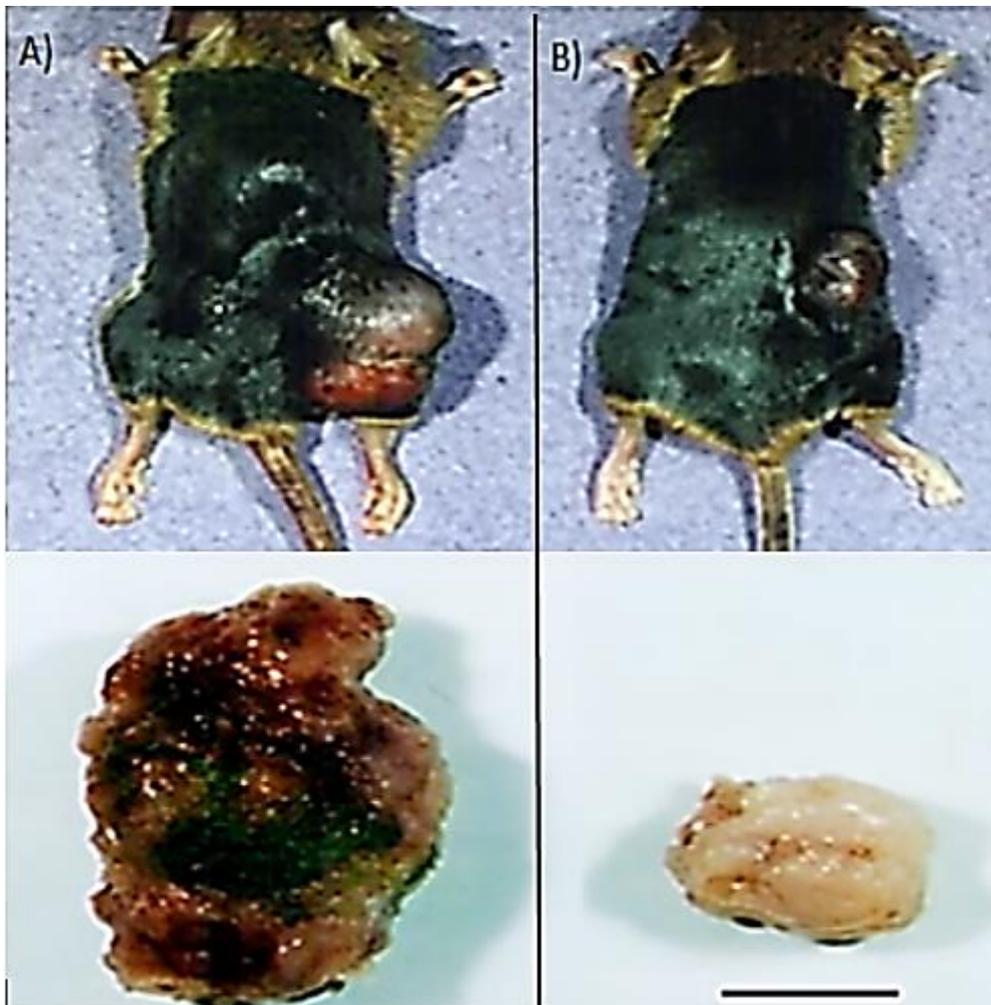


FIGURA 13. Fotografías que muestran la acción del Δ -9-THC en tumores generados por la inoculación de células cancerígenas de cerebro humano en ratones inmunodeficientes, A) ratón sin tratamiento de Δ -9-THC y B) ratón tratado con Δ -9-THC (Modificado de Galve Roperh et al., 2000).

Los cannabinoides han demostrado tener propiedades antineoplásicas, los cuales actúan como agonistas de los receptores CB₁ y CB₂ presentes en las células tumorales e inician una compleja ruta de señalización intracelular que provoca apoptosis (**Figura 13**). Además, inhiben un factor necesario para la angiogénesis en el tumor denominado VEGF lo que significa que, al no recibir los nutrientes necesarios

para desarrollarse se inhibe su crecimiento induciéndose apoptosis y las células normales se mantienen intactas (Blazquez et al., 2003; Blazquez et al., 2004).

El mecanismo de acción de los cannabinoides también implica una reducción de las posibilidades de metástasis cuando se utilizan como terapia antineoplásica, gracias a su capacidad de modular la acción de diversas metaloproteasas, que son enzimas relacionadas con la remodelación de la matriz extracelular paso importante en la migración de tumores (Blazquez et al., 2008; Velasco et al., 2012 ; Velasco et al., 2016). Recientemente se demostró que el CBD inhibe la acción de una proteína llamada ID, la presencia de esta proteína determina mayor agresividad y posibilidades de metástasis. Esta tiene varias formas, de las cuales el ID1 e ID3 son las inhibidas por el CBD (McAllister et al., 2007). También induce la apoptosis en los monocitos, al actuar sobre las mitocondrias a través de la apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Wu et al., 2018).

En distintos tipos de tumores el THC y el CBD han demostrado tener eficacia, tales como el cerebral, de la piel, de mama, páncreas, hígado, próstata etc... (Munson et al., 1975; Galve-Roperh et al., 2000; Velasco et al., 2012; Velasco et al., 2016), además de actuar directamente en el tumor también pueden utilizarse como tratamiento concomitante en la quimioterapia. Algunos estudios con animales han demostrado que los cannabinoides pueden potenciar el tratamiento con quimioterapia (Torres et al., 2011) y radioterapia (Scott et al., 2014). Existen datos sobre un estudio realizado para evaluar las ventajas y efectos secundarios del consumo de cannabis medicinal como tratamiento en pacientes con cáncer, en este estudio se corroboró que hubo una mejoría en los síntomas de la enfermedad y también disminuyeron los efectos secundarios producidos por la quimioterapia como las náuseas, vómitos,

trastornos alimenticios, dolores físicos o insomnio. No se observaron efectos secundarios significativos a excepción de disminución de memoria a corto plazo en consumidores crónicos (Bar-Sela et al., 2013). En un ensayo clínico, llevado a cabo con 119 pacientes con diferentes tipos de tumores (mama, próstata y esófago), a los cuales se les administró CBD durante un período de cuatro años, se reportó que en el 92% de los casos, se obtuvo una reducción en el tamaño del tumor (Kenyon et al., 2018).

En la actualidad las evidencias sugieren que los fitocannabinoides ejercen una inhibición de la iniciación, progresión y capacidad metastásica de varios tipos de cáncer (Pertwee, 2000; Dariš et al., 2019; Khan et al., 2016; Śledziński et al., 2018), y pueden prevenir la proliferación, metástasis y angiogénesis, así como inducir la apoptosis en una variedad de tipos de células cancerosas (Ramer et al., 2019; Cianchi et al., 2008; Galve-Roperh et al., 2000); el cannabigerol (CBG), cannabidivarina (CBDV), cannabinoil (CBN), cannabivarina (CBV) y tetrahidrocannabivarina (THCV) han mostrado un papel como anticancerígeno para diferentes líneas celulares (Tomko et al., 2020).

11.3. ACTIVIDAD EN LA ESTIMULACIÓN DEL APETITO

La anorexia es la pérdida de apetito y peso en una persona, mientras que la caquexia es un estado de desnutrición extremo con pérdida de masa muscular que traen como consecuencia fatiga y debilidad en las personas. Estas condiciones se presentan con frecuencia en las enfermedades autoinmunes, infecciosas y en el cáncer por lo tanto es deseable aumentar la ingesta. En algunos de estos casos se han utilizado satisfactoriamente los cannabinoides, que además de estimular el apetito, disminuyen los síntomas de la enfermedad y los efectos secundarios del

tratamiento antirretroviral y antineoplásico (Watson et al., 2000). La disponibilidad de fármacos para el tratamiento de la anorexia es muy limitada, la ciproheptadina tiene cierta utilidad terapéutica, con acción antihistamínica y antiserotoninérgica, esta última es la responsable de su acción estimulante del apetito. Se mostró que después de tres horas posteriores a la administración de cannabis, se incrementa el gusto por los alimentos y se retarda la saciedad (Mattes et al., 1994).

Los circuitos nerviosos donde se encuentran neuronas del cerebro relacionadas con la ingesta del alimento, promueven la ingesta manipulando selectivamente la vía celular relacionada con la activación del receptor CB₁ por el Δ-9-THC en el cerebro, utilizando ratones transgénicos, se encontró que un grupo de células nerviosas llamadas neuronas pro-opiomelanocortinas (POMC), son consideradas como factores clave de la reducción del apetito y de la cantidad de insulina que segrega el páncreas cuando el sujeto está saciado (Irbbarcelona, 2017; Koch et al., 2015). Se mostró que los roedores transgénicos carentes del receptor CB₁ se presentan con menor peso y con menor ingestión después de 18 horas de ayuno. En ratones normales la ingestión se disminuyó cuando se les administró rimonabant antagonista del receptor CB₁, pero no ejerció ningún efecto en los ratones carentes del receptor CB₁ (Di Marzo et al., 2001; Cota et al. 2003; Ravinet et al., 2004). Es interesante el hecho de que los ratones que carecen del receptor CB₁, estén protegidos de la aparición de la obesidad y de la DM de tipo 2, lo cual demuestra la importancia de este receptor en la regulación del metabolismo.

La leptina regula la ingestión alimentaria interactuando con el SEC (Di Marzo et al., 2001), por lo que su empleo en el tratamiento en casos clínicos de anorexia y caquexia está siendo evaluado en pacientes con alteraciones metabólicas (Riggs et al., 2012), en pacientes con cáncer (Watson et al., 2000), en pacientes seropositivos

de VIH (Plasse et al., 1991; Beal et al., 1995). Por esta razón, la FDA aprobó el dronabinol® para su uso en la anorexia asociada a VIH y enfermedades relacionadas debido a los resultados en los ensayos clínicos. Además, existen otros datos sobre los efectos beneficiosos de fumar cannabis en pacientes con SIDA que no toleraban la Zidovudina (Grinspoon et al., 1993).

En un ensayo realizado a pacientes diagnosticados con Alzheimer que presentaban anorexia, se determinó que el Δ -9-THC es efectivo para tratarla, además de mejorar los síntomas de esta enfermedad. También se demostró que a los pacientes aumentaron de peso (Volicer et al., 1997), también se ha demostrado que el THC es eficaz para estimular el apetito, sobre todo en pacientes con cáncer avanzado y cuya expectativa de vida es corta (Nelson et al., 1994).

Los antagonistas cannabinoideos podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad. En experimentos con modelos animales el antagonista del receptor CB₁ (SR141716A), inhibe el aumento de la ingesta producido por la administración de araquidonil-etanolamida (Williams & Kirkham, 1999), se puede producir supresión del apetito y por consiguiente pérdida de peso, en los animales tratados con antagonistas de los receptores cannabinoideos (Colombo et al., 1998).

11.4. ACTIVIDAD ANTIEMÉTICA

El cuerpo humano responde con la evacuación violenta y espasmódica del contenido gástrico por la boca, en presencia de algún organismo dañino o condición de malestar, denominándose a este reflejo emesis o vómito, y el cual es causado por la misma enfermedad o como efecto adverso del tratamiento. Para eliminar las náuseas y vómitos que recurrentemente acompañan al tratamiento con quimioterapia anticancerosa se han utilizado cada vez con mayor frecuencia los cannabinoideos,

como tratamiento alternativo a los fármacos antieméticos convencionales, su efecto se produce por la interacción con los receptores cannabinoides localizados en los centros nerviosos del cerebro (área postrema, en el techo del cuarto ventrículo) responsables de la náusea y el vómito.

Las náuseas y el vómito inducidos por la quimioterapia son de los efectos secundarios más comunes y debilitantes, este cuadro puede ser tan intenso que los pacientes llegan a temer al tratamiento ya que consideran que los efectos colaterales son peores que la misma enfermedad, trayendo como consecuencia que un gran número de pacientes abandonen el tratamiento, incrementando así la gravedad del cáncer; por lo cual el uso de fármacos que eviten el vómito en estos casos es de vital importancia (Jordan et al., 2005).

Con algunos agentes anticancerosos como; dacarbacina, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y metrotexato, las náuseas y los vómitos son tan frecuentes que es obligado administrar fármacos antieméticos para evitarlos. Los cannabinoides poseen efecto antiemético en modelos animales, los receptores CB₁ se han encontrado en las terminales nerviosas colinérgicas del plexo submucoso y mientérico del estómago, duodeno y colon, se reduce la motilidad cuando ocurre la activación de los receptores CB₁ en estas áreas, esto debido a el bloqueo de la liberación de acetilcolina que produce está activación (Di Carlo et al., 2003).

En estudios con musarañas se comprobó que la activación de los receptores CB₂ redujo las náuseas y los vómitos (Rock et al., 2016), también en otro estudio se observó que con la combinación de Δ -9-THC, CBD y CBDA se suprimen los vómitos con más eficacia que cada sustancia por sí sola (Rock & Parker, 2015). En otra Investigación se demostró que el Δ -9-THC y la resiniferatoxina, los cuales se unen al

TRPV₁, actúan de forma sinérgica para reducir las náuseas y los vómitos, también se afirma que la combinación de agonistas de los receptores CB₁, CB₂ y TRPV₁ pueden eliminar por completo la emesis inducida por cisplatino a dosis que son ineficaces cuando se usan individualmente (Darmani et al., 2014).

Existe una gran cantidad de receptores CB₁ y CB₂ distribuidos a lo largo de todo el sistema gastrointestinal (GI), lo que sugiere la posible utilidad de los cannabinoides en el control y tratamiento de muchas enfermedades GI incluyendo la fase aguda y retardada del vómito (Malik et al., 2015). En una comparación farmacológica entre sustancias antieméticos más comúnmente utilizados con los cannabinoides (Robson, 2001; Walsh et al., 2003), se mostró que estos últimos son más efectivos para la náusea tardía asociada a quimioterapia, en comparación con los antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT₃, los cuales tienen pobre respuesta en estos casos. Además, ensayos clínicos realizados con Δ -9-THC (Dronabinol® y Marinol®) autorizados por la FDA, y su análogo sintético Nabilona (Cesamet®), y con cannabis inhalada en la década de los años 70's y 80's, mostraron la efectividad de los cannabinoides como agentes antieméticos (Nagy et al., 1978; Formukon et al., 1989). Actualmente, el dronabinol y la nabilona han sido utilizados satisfactoriamente como antieméticos en pacientes sometidos a quimioterapia en el Reino Unido (Ginés & Sánchez, 2000), estos medicamentos que contienen cannabinoides tienen una potencia similar a la de antagonistas dopaminérgicos como metoclopramida y domperidona.

En un ensayo clínico se demostró que la asociación del dronabinol con fenotiazinas (proclorperazina) es más eficaz que ambos fármacos administrados por separado, y la nabilona asociada a proclorperazina es más eficaz que la asociación metoclopramida-dexametasona, también se comprobó que las fenotiazinas asociadas

a cannabinoides pueden contrarrestar los efectos disfóricos de los cannabinoides (Vincent et al., 1983; Plasse et al., 1991). En algunos casos de pacientes que han sido tratados con dronabinol como terapia antiemética se ha referido que no se toleran los efectos colaterales del medicamento, mientras que en otros casos que comprenden la administración a niños, se ha referido la preferencia por el uso cannabinoides que otros antieméticos (British Med. Ass., 1997). Un ensayo clínico demostró que el Δ -8-THC es un antiemético efectivo sin efectos psicoactivos, en niños sometidos a quimioterapia (Abrahamov et al., 1995).

El efecto antiemético de fitocannabinoides parece mejorar cuando se combina con fármacos antieméticos convencionales, como la metoclopramida, lorazepam, entre otros (Netzahualcoyotzi et al., 2009). En otro estudio se demostró que el agonismo de los receptores CB₁ producido por WIN55212-2, evita el vómito inducido por la administración de morfina un agonista opioide, comprobándose una vez más que el receptor responsable de la acción antiemética es el receptor CB₁ (Simoneau et al., 2001). Algunas investigaciones han demostrado que fumar cannabis es más eficaz que el medicamento dronabinol administrado por vía oral, quizá debido a que el cannabis contiene otras sustancias activas que pueden reforzar el efecto y a que la absorción por vía inhalatoria es más rápida que por vía oral. También se comprobó que la absorción de dronabinol puede mejorarse administrándolo en aerosol nasal (Schwartz & Voth, 1995).

Se ha comprobado que el Δ -9-THC es efectivo para el tratamiento de las náuseas y vómitos en casos de pacientes con cáncer en fase terminal en los cuales no hay respuesta favorable al administrar otros medicamentos antieméticos. Por ejemplo, una paciente con cáncer de ovario en fase terminal con carcinomatosis peritoneal que presentaba náuseas y vómitos refractarios, se le administró dronabinol en conjunto

con su terapia antineoplásica y se observó mejoría extraordinaria (Hernandez et al., 2015). También existe el reporte de un caso clínico de una paciente de 58 años que presentaba dolor abdominal, náuseas, vómitos además de incapacidad para ingerir alimentos por vía oral a consecuencia de varias cirugías abdominales, después de varios tratamientos farmacológicos, modificaciones en su dieta y una colectomía parcial, todos estos sin éxito, se le empezó a administrar dronabinol® y el resultado fue la mejoría casi completa de sus síntomas (Taylor & Schwaitzberg, 2015).

Los cannabinoides, también además de ser eficaces para evitar la pérdida de peso por su efecto antiemético en pacientes con vómitos asociados a quimioterapias, también resulta un tratamiento eficaz en pacientes con VIH que reciben tratamiento con fármacos antirretrovirales (Zidovudina), que ocasionan como reacción adversa náuseas y vómitos (Bruera & Newmann, 1998).

11.5. ACTIVIDAD EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Los cannabinoides se han utilizado para tratar alteraciones neurológicas tales como; temblor de las extremidades, distonía, movimientos anormales, ataxia o alteraciones neurovegetativas como pérdida del control de la vejiga urinaria o del intestino y corea de Huntington (Glass et al., 1993; Richfield & Herkenham, 1994), también el síndrome de Tourette (Muller-Vahl et al., 1998), esclerosis múltiple (Moreno-Martet et al., 2015), epilepsia, Alzheimer y Parkinson (Sañudo-Peña et al., 1998).

11.5.1. *Esclerosis múltiple*

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune que afecta a las fibras nerviosas del SNC, volviéndose crónica, progresiva e incapacitante, caracterizada por la pérdida de la mielina, que es la sustancia que protege a las células nerviosas. Esto lleva a que quienes la padecen pierdan hasta tres veces más rápido volumen cerebral que una persona sana, y como consecuencia de esta degeneración pueden aparecer síntomas tales como: pérdida del control motor, pérdida de la visión, debilitamiento del sistema muscular, generación problemas en el sistema urinario, dolor crónico, perturbaciones del sueño, espasticidad, entre otros.

Existen muchos informes, algunos de divulgación científica y otros basados en ensayos clínicos controlados, que sugieren que el cannabis administrado por inhalación (fumado) o vía oral (dronabinol), puede aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple, en los que otros fármacos habían fracasado. En la mayor parte de las investigaciones se denota una mejoría del dolor neuropático, debilidad muscular, espasticidad, falta de coordinación, temblor, ataxia, reflejos, etc. En algunos ensayos con cannabis fumado se obtuvo mejoría del control postural y el equilibrio (Grinspoon & Bakalar, 1998; James, 1993; Ferriman, 1993).

La esclerosis múltiple está asociada con una pérdida de oligodendrocitos, un tipo de neuroglia que aísla los axones de las neuronas. En experimentos con células nerviosas, el CBD protegió a los oligodendrocitos de la apoptosis (Mecha et al., 2012). Se ha mostrado en modelos animales con ratones que los cannabinoides contenidos en el medicamento Sativex® al interactuar con los receptores CB₁, detienen la progresión de la esclerosis múltiple (Moreno-Martet et al., 2015), otra investigación proporciona evidencia adicional de que la activación de los receptores CB₁, reduce el

daño causado por el neurotransmisor glutamato en la encefalomiелitis autoinmune experimental (Musella et al., 2014). Además de sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras los cannabinoides, estos ayudan a potenciar la progresión de los linfocitos T al fenotipo Th₂, lo que reduce la destrucción inmunológica en los pacientes (Matsuda et al., 1990).

En un ensayo clínico en el cual se administró Nabilona a dosis de 1 mg cada dos días durante un periodo de un mes, se produjo una significativa mejoría de los espasmos musculares y de la frecuencia de la nicturia, en comparación al grupo que se le administró un placebo (Martyn et al., 1995). En una encuesta que se realizó a pacientes con esclerosis múltiple en Reino Unido y USA, arrojó que el 50% de los encuestados manifestaron que consumían cannabis para mejorar el dolor y los espasmos musculares especialmente nocturnos, el temblor, la depresión, la ansiedad, las parestesias, la debilidad muscular, el equilibrio, la constipación y la pérdida de memoria (Consroe et al., 1996). En un análisis llevado a cabo por la Universidad de Catania en Italia de más de 1500 casos de diferentes centros médicos, comprobaron que en el 61.9% de los pacientes con esclerosis múltiple, tratados con cannabis medicinal administrado en aerosol, se disminuyeron los síntomas como; calambres o los espasmos nocturnos entre otros después del primer mes de tratamiento (Patti, 2016). Los síntomas como espasticidad, dolor muscular, cefaleas, alteraciones del control de la vejiga, cefaleas etc., que se presentan en las lesiones de la médula espinal son semejantes a los que se presentan en la esclerosis múltiple y se ha comprobado que mejoran al administrarse cannabis o Dronabinol®, el cual es igual de eficaz que la codeína como analgésico (Maurer et al., 1990).

11.5.1.1. *Espasticidad muscular*

Es un trastorno que afecta las regiones del cerebro y médula espinal que controlan los músculos y en los pacientes que la padecen se presenta una contracción involuntaria de la musculatura de forma permanente, lo que produce rigidez y acortamiento de los músculos e interfiere con los movimientos y funciones como la deglución, habla, equilibrio, deambulación, manipulación cuando aumenta su intensidad puede reducir el rango de movimiento y dejar las articulaciones flexionadas. Los principales fármacos eficaces para tratar la espasticidad muscular son diazepam y otras benzodiazepinas (clonacepam, etc.), cuyo mecanismo aumenta la acción del GABA, neurotransmisor inhibitor, sobre diversas estructuras del SNC, dando como resultado la relajación muscular a nivel supraespinal.

Las reacciones adversas por benzodiazepinas son frecuentes, pudiendo aparecer somnolencia, confusión, ataxia, amnesia, siendo más frecuentes en ancianos, y además de reacciones paradójicas de excitación nerviosa. En tratamientos largos se puede manifestar una dependencia con síndrome de abstinencia al suspender el tratamiento, especialmente si se trata de benzodiazepinas de acción corta. El Baclofén, derivado del GABA, además de estimular los receptores GABA-B, disminuye la liberación de neurotransmisores excitadores (glutamato, aspartato), en las terminaciones presinápticas, deprimiendo la excitación sináptica de las motoneuronas e interneuronas, reduciendo la espasticidad muscular, los efectos adversos que presenta son el desarrollo de tolerancia al efecto relajante muscular y al suspender su administración puede producirse un efecto rebote, con aumento de la espasticidad muscular.

El dantroleno es un inhibidor de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico en el músculo por lo que reduce la espasticidad muscular. Sus reacciones adversas más importantes son diarrea, náuseas, somnolencia y debilidad muscular que puede llegar a incapacitar al paciente para caminar. Se han descrito reacciones idiosincráticas de toxicidad hepática en mujeres mayores de 35 años que toman estrógenos, que aparecen unos 45 días después de iniciado el tratamiento y es necesario monitorizar la función hepática durante el tratamiento y debe administrarse con precaución en pacientes que tienen alterada la función cardíaca o pulmonar. En un estudio clínico llevado a cabo con 44 pacientes de los cuales la mitad recibió Sativex® y la otra mitad placebo (utilizando la escala de Ashworth la cual permite la medición objetiva de la intensidad de la espasticidad), se comprobó que la respuesta fue al menos un 20% de mejoría en el grupo tratado con Sativex® en comparación con el grupo que se les administró el placebo (Leocani et al., 2015). Otro estudio realizado a 1615 enfermos de esclerosis múltiple, demostró la eficacia de los cannabinoides, ya que después de 30 días de tratamiento con Sativex® se produjo una reducción de la espasticidad, produciéndose una mejoría en el 70.5% de los casos (Patti et al., 2016), además el cannabis reduce el reflejo de extensión en pacientes con esclerosis múltiple (Marinelli et al., 2016).

11.5.1.2. *Disfunción de la vejiga*

La disfunción de la vejiga se presenta frecuentemente en la esclerosis múltiple y en las lesiones de la médula espinal. La terapéutica farmacológica actual no es muy eficaz contra este síntoma, por lo que resulta de gran interés el estudio de nuevos fármacos derivados del cannabis para evitar las alteraciones neurovegetativas. Los fármacos anticolinérgicos como la propantelina, oxibutinina, tolterodina, flavoxato, etc., utilizados para reducir la frecuencia de la micción, actúan aumentando la

capacidad de la vejiga y disminuyendo las contracciones del músculo detrusor. Entre sus reacciones adversas típicas están la sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento y dificultad para la micción, cuando se presenta hipotonía vesical es recomendable mejorar el vaciamiento de la vejiga aumentando las contracciones del músculo detrusor y se indican fármacos colinérgicos como: el carbacol, betanecol, prostigmina, etc., siendo sus reacciones adversas: salivación, náuseas, vómitos, visión borrosa, cólicos intestinales y bradicardia.

En un ensayo clínico realizado a 135 pacientes con esclerosis múltiple que presentaban vejiga hiperactiva divididos en dos grupos, se estudió el efecto del medicamento Sativex® sobre los síntomas asociados a esta afección. Durante el estudio un grupo recibió el extracto y otro grupo un placebo por un periodo de 2 meses, llegando a la conclusión y proporcionando evidencia de que el Sativex® muestra efectividad para el tratamiento de estos síntomas (Kavia et al., 2010).

11.5.1.3. *Dolor neuropático*

El dolor es también un síntoma común de la esclerosis múltiple (EM), que afecta hasta al 70% de los pacientes. El tratamiento del dolor a menudo es insatisfactorio, aunque los fármacos emergentes incluidos los cannabinoides están dando resultados alentadores. La evaluación clínica del dolor en la EM es muy difícil y se necesitan herramientas más objetivas para cuantificar mejor este síntoma y su posible respuesta a los tratamientos. Se ha demostrado que el extracto Sativex® es efectivo para reducir el dolor neuropático en pacientes con EM, además de mejorar su calidad de vida (Russo & Hohmann, 2016).

11.5.2. *Enfermedad de Parkinson*

La enfermedad de Parkinson afecta a un estimado de 10 millones de personas en todo el mundo. Es la segunda enfermedad neurológica más común (luego de la enfermedad de Alzheimer). Se caracteriza por una degeneración de la vía nigroestriada, posterior a la pérdida de entre el 70% y el 80% de las neuronas que producen dopamina. Esta falta de dopamina altera la señalización de esa zona, encargada del control del movimiento. Es por ello que los principales síntomas de la enfermedad son motores tales como: temblor de manos, brazos, piernas o mandíbula, rigidez muscular o rigidez de las piernas y el tronco, bradiquinesia, e inestabilidad postural. A medida que las neuronas dopaminérgicas se dañan o mueren y el cerebro es menos capaz de producir cantidades adecuadas de dopamina, también se relaciona con un aumento del número de los receptores CB₁ y una afectación del movimiento, por lo tanto, hay hiperactividad del sistema endocannabinoide.

La levodopa (L-Dopa), es el fármaco de elección en esta patología, pero en algunos pacientes el uso a largo plazo de L-Dopa exacerbará los síntomas de la EP, deja de ser útil al cabo de unos pocos años y causa movimientos descontrolados (discinesias) en los pacientes. Esto hace que sea necesario investigar nuevos compuestos que puedan proteger a las neuronas de la muerte causada por esta enfermedad y aliviar los síntomas de la misma.

Varios cannabinoides muestran eficacia antioxidante, antiinflamatoria o antiexcitotóxica. La liberación endógena de cannabinoides tras el daño neuronal constituye una respuesta fisiológica protectora, los cannabinoides pueden actuar, con eficacia neuroprotectora, sobre algunos de los fenómenos relacionados con daño en el nigroestriado, lo que podría ser de utilidad para disminuir o enlentecer el curso de

la EP, (Rodríguez de Fonseca et al., 1998; Fu et al., 2003), el CBD, Δ -9-THC, CBN, nabilona, etc., tienen capacidad de disminuir el estrés oxidativo (Marsicano et al., 2002).

Estudios con modelos animales de Parkinson así lo confirman, y sus efectos parecen ser debidos a propiedades antioxidantes, pues actúan a través de los receptores CB₁ o CB₂ (Lastres-Becker et al., 2005). En cultivos celulares de neuronas de dopamina de la sustancia negra, el Δ -9-THC también muestra actividad antioxidante (Fernández-Espejo, 2004). Se podrían utilizar agonistas cannabinoides como el Δ -9-THC por su actividad neuroprotectora y antioxidante (Fernández-Ruiz et al., 2003), también los antagonistas del receptor CB₁ disminuyen la hiperactividad, y pueden ser beneficiosos sobre la aquinesia, uno de los síntomas característicos de la EP (Lastres-Becker et al., 2001).

Los agonistas cannabinoides poseen capacidad antiexcitotóxica, disminuyendo la liberación de glutamato, a través de los receptores CB₁ presinápticos (Grundy et al., 2001; Van der Stelt et al., 2001). Pueden ser eficaces en disminuir el exceso de actividad glutaminérgica procedente del núcleo subtalámico, centro hiperactivo en la EP, al igual que hacen otros fármacos como el riluzol. Los agonistas cannabinoides del receptor CB₁ también presentan respuestas antiinflamatorias, pues disminuyen los niveles de citocinas proinflamatorias (Smith et al., 2000). El Δ -9-THC y algunos análogos psicoactivos, así como otros análogos sintéticos dexcannabinol (HU-211) han demostrado poseer efectos neuroprotectores en estudios realizados in vitro. Concretamente, resultan eficaces en la prevención de la neurotoxicidad inducida por glutamato (Skaper et al., 1996).

A nivel clínico, en un reciente estudio de caso se observó una mejoría rápida en pacientes con alteración del sueño (REM-sleep behavior disorder) que acompaña a la EP (Chagas et al., 2014). En otro estudio abierto con pacientes portadores de psicosis asociada a la EP, resultó que la medición por escalas específicas para estos síntomas mostró una mejoría significativa, al tiempo que no se observaron efectos adversos, ni el empeoramiento del trastorno motor; tampoco descendieron los índices de la escala de evaluación de la enfermedad, por lo que sugieren que podría ser un tratamiento seguro y bien tolerado para este síntoma (Zuardi et al., 2009). Se realizó una encuesta anónima a pacientes con EP, por el Prague Movement Disorder Centre y resultó que el 25% de los 339 pacientes a los que se les aplicó dicha encuesta habían usado cannabis y de ellos casi el 50% informaron algún beneficio (Venderová et al., 2004).

11.5.3. *Corea de Huntington*

Es un trastorno neurológico degenerativo y progresivo debido a causas genéticas y hereditarias, se caracteriza por que las personas que lo padecen presentan movimientos coreicos que son movimientos bruscos e involuntarios de los miembros, síntomas psiquiátricos y alteraciones cognitivas, por la mutación de un gen, lo que trae como consecuencia una serie de procesos celulares que dan lugar a daño neuronal y episodios de inflamación localizada por excesiva acción de los neurotransmisores. Suele comenzar entre los 40 y 50 años resultando sumamente incapacitante. Algunos autores estiman que, por el mecanismo de acción que presentan los cannabinoides, podrían aliviar los síntomas, así como tal vez incidir en la evolución del proceso degenerativo (Blázquez et al., 2011; Sagredo et al., 2009).

El CBD ha demostrado resultados positivos como neuroprotector en modelos animales tanto en su forma pura y extractos ricos en CBD o en conjunto con Δ -9-THC (Sagredo et al., 2011; Sagredo et al., 2012). Se ha estimado que la administración prolongada de agonistas de receptores cannabinoides podría ser un recurso terapéutico para mejorar los síntomas motores y estimular procesos de protección neuronal (Pietropaolo et al., 2015). A nivel clínico, hay estudios que evidencian el alivio de los síntomas motores y psiquiátricos, tanto con extractos de cannabis como con cannabinoides sintéticos (Curtis & Rickards, 2006; Consroe et al., 1991). Los estudios han demostrado que hay una reducción marcada del receptor CB₁ en los ganglios, zona afectada en esta enfermedad (Glass et al., 1993), también se ha observado hipofuncionalidad del SEC en diferentes modelos animales de Corea de Huntington (Lastres-Becker et al., 2001). Nuevas hipótesis sugieren que, dada la posible alteración de los receptores CB₁ en etapas previas a la aparición de los síntomas de esta enfermedad, el tratamiento con agonistas cannabinoides del receptor CB₁, e inhibidores de la recaptación se podrían utilizar, ya que son capaces de reducir la hiperquinesia y pueden ser utilizados como terapia protectora de la muerte neuronal (Fernández-Ruiz et al., 2003).

11.5.4. *Síndrome de Tourette*

Es una enfermedad neurológica que se presenta en la niñez de 3 a 9 años de edad y con mayor frecuencia en los varones, caracterizada por (tics), que son movimientos estereotipados, repetitivos, involuntarios y complejos en la cara, cabeza y hombros, afectando también la voz. Su causa última aún no ha sido determinada, pero están involucrados circuitos del SNC que incluyen el lóbulo frontal, la corteza cerebral y los ganglios basales y los neurotransmisores dopamina, serotonina y norepinefrina. El tratamiento es de eficacia variable y no exento de efectos adversos, siendo los

neurolepticos los fármacos de primera línea ejemplo el haloperidol, pimozida. Algunos pacientes son particularmente refractarios a la medicación convencional y desgraciadamente no existe medicamento que sea útil en todas las personas con ST y tampoco que elimine todos los síntomas, presentándose varios efectos secundarios por la administración neurolepticos tales como sedación, aumento de peso, lentitud cognitiva, temblor reacciones distónicas, síntomas de tipo parkinsoniano y otros movimientos discinéticos.

En un ensayo clínico en el que se administraron 5, 7.5 y 10 mg de Δ -9-THC a 12 pacientes con ST, se evaluaron los tics con distintas escalas, así como los trastornos de conducta. Los resultados obtenidos arrojaron una correlación entre la administración de Δ -9-THC y la mejoría de los signos (Müller-Vahl et al., 2002). Además, previamente se había observado la mejoría de los tics al inhalar (fumar) cannabis (Sandyk & Awerbuch, 1988). En el 2003 se publicó un ensayo clínico aleatorizado doble-ciego controlado con placebo, en el cual se estudió la seguridad y eficacia del Δ -9-THC en pacientes con ST (Müller-Vahl et al., 2003), los hallazgos fueron positivos, resaltando diferencias significativas con respecto al grupo control, siendo bien tolerada su administración durante el tratamiento y después de este, no se registró detrimento, sino que registro una mejoría significativa. A partir de este estudio se formuló la hipótesis de que el SEC localizado en el SNC tiene un papel fundamental en la enfermedad.

Se han obtenido datos de ensayos clínicos controlados que demuestran una significativa reducción de los tics empleando cannabinoides como terapia alternativa para el tratamiento del ST sin la presencia de efectos adversos relevantes, los expertos recomiendan el uso de Δ -9-THC en pacientes adultos cuando hay resistencia al tratamiento convencional de primera línea (Müller-Vahl, 2009; Müller-Vahl, 2013).

11.5.5. *Epilepsia refractaria*

La epilepsia refractaria o resistente es una enfermedad que impide a las personas que la padecen vivir plenamente de acuerdo a sus necesidades afectando su desarrollo normal ya que deteriora su capacidad física y mental debido a que el tratamiento empleado no es eficaz en las crisis o los efectos secundarios son limitantes. Está enfermedad afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Los fármacos antiepilépticos disponibles resultan ser útiles contra las convulsiones sólo en dos tercios de los pacientes; además deben ser tomados durante largos periodos de tiempo, a veces durante toda la vida, pudiendo producir reacciones adversas de gravedad variable.

Para tratar procesos convulsivos parciales o generalizados han sido útiles el valproato sódico, fenitoína, primidona, carbamazepina y fenobarbital, otros fármacos coadyuvantes para el tratamiento de cuadros convulsivos más recientes son gabapentina, topiramato, lamotrigina, vigabatrina, etcetera. El clobazam y clonazepam del grupo de las benzodiazepinas, tienen utilidades terapéuticas administradas de manera intermitente para evitar el desarrollo de tolerancia y la etosuximida ha mostrado eficacia en el tratamiento de las convulsiones atípicas de la infancia, pero no es útil en el tratamiento de las convulsiones tónico-crónicas generalizadas. Todos estos fármacos han mostrado eficacia en diversos casos, pero también pueden producir reacciones adversas como: aumento de peso, temblores, alopecia, trastornos gastrointestinales dispepsia, náuseas, vómitos, anorexia, hepatotoxicidad y trombocitopenia (valproato sódico); vértigo, cefaleas, mareos, vómitos, somnolencia, exantemas cutáneos ocasionales (carbamazepina); insomnio, confusión mental, cefalea, ataxia, acné, hirsutismo, incoordinación motora, hiperplasia gingival (fenitoína); depresión del SNC (fenobarbital); somnolencia, fatiga,

irritabilidad, aumento de peso, psicosis (vigabatrina); diplopía, mareos, ataxia, cefalea, somnolencia, dermatitis exfoliativa (lamotrigina); somnolencia, fatiga, temblor, diplopía, vértigo, dispepsia (gabapentina); astenia, vértigo, diarrea, parestesias (topiramato); sedación y convulsiones por retirada del fármaco (clobazán, clonazepam); dispepsia, anorexia, náuseas, vómitos, somnolencia, depresión de la médula ósea (etoxusimida).

Si bien el tratamiento de la epilepsia ha conseguido mejores resultados en los últimos años con la introducción de nuevos fármacos, también han surgido otros problemas como la aparición de reacciones adversas e interacciones farmacológicas con otros fármacos antiepilépticos que pueden limitar su utilidad clínica. Un ensayo para estudiar los procesos epilépticos con un modelo con ratones, la administración de una combinación de pregabalina junto con un agonista sintético del receptor CB₁ resultó ser más eficaz que cualquiera de los dos solos, demostrándose que es potencialmente importante la asociación para los pacientes epilépticos, los resultados de este estudio se traducen en disminución de las dosis y reducción de la aparición de reacciones adversas (Florek-Luszczki et al., 2018).

Los cannabinoides han demostrado modular la actividad neuronal en pacientes epilépticos disminuyendo la hiperexcitabilidad, el Δ -9-THC y el CBD en diferentes ratios presentan un efecto neuroprotector, disminuyendo la neuroinflamación y el estrés oxidativo producido por los radicales libres y focos inflamatorios responsables del daño cerebral producidos durante y después de las crisis epilépticas (Marsicano et al., 2002). Se ha descrito que los fitocannabinoides tienen acciones complejas sobre la actividad convulsiva, pudiendo ejercer efectos anticonvulsivantes y proconvulsivantes (Murphy & Bartke, 1992). Según datos de investigación en epilepsia, el CBD parece ser el más prometedor como antiepiléptico pues tiene un

espectro de propiedades anticonvulsivantes más amplio que el Dronabinol® (Δ -9-THC) y el de otros antiepilépticos convencionales, además de no presentar efectos psicoactivos (Cunha et al., 1980).

Existen ensayos clínicos controlados con CBD, que demuestran que este cannabinoide, mejora el cuadro convulsivo de pacientes, sobre todo con encefalopatías epilépticas graves como lo es el síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet (Ames & Gridland, 1986). En un estudio que consistió en administrar una mezcla rica en CBD (CBD y Δ -9-THC en una proporción de 20:1) a 74 pacientes de 1 a 18 años con epilepsia que no respondían a la terapia convencional, los resultados mostraron efectos terapéuticos prometedores, se refiere que los participantes eran resistentes a los fármacos antiepilépticos estándares y que también en el 66% falló una dieta cetogénica y la implantación de un estimulador del nervio vago, o a la terapia combinada (Tzadok et al., 2016). Los resultados arrojan que el tratamiento con CBD y Δ -9-THC produjo un efecto positivo significativo, el 89% de los niños tratados en el estudio, presentaron una reducción de la frecuencia de las convulsiones, además se observó una mejoría en el comportamiento y el estado de alerta, el lenguaje, la comunicación, las habilidades motoras y el sueño.

También hay que tener en cuenta que la ausencia de afectación de las funciones cognitivas ya había sido reportada anteriormente, (Müller-Vahl et al., 2001), además las reacciones secundarias al tratamiento fueron leves. Un estudio realizado con 120 pacientes demostró la capacidad de los cannabinoides para disminuir la gravedad y la frecuencia de las convulsiones en pacientes que padecen un tipo de epilepsia grave denominado síndrome de Dravet. Para esto se administró Epidiolex® que es un medicamento a base de CBD, y el resultado fue una disminución de las convulsiones

superior al 50% en comparación con el grupo que se le administró placebo, tras 3 meses y medio de tratamiento (Devinsky et al., 2017).

El CBD parece un compuesto de gran potencial clínico asociado a otras medicaciones que por sí solas no son capaces de controlar satisfactoriamente la situación clínica del paciente. Además, posee mínimos efectos secundarios, incluso a dosis elevadas. En un estudio en el que se trataron a 13 niños con epilepsia refractaria administrándoles CBD y clobazam, se registró un aumento en los niveles de clobazam, debido a que ambos fármacos son degradados en el hígado por la enzima CYP2C19 y por tanto compiten por la función de esta proteína. Cuando se combinan estos fármacos es necesario monitorear la concentración de clobazam, no obstante, el CBD es un fármaco seguro y eficaz para tratar epilepsia refractaria en pacientes que reciben tratamiento con clobazam (Geffrey et al., 2015).

El laboratorio farmacéutico GW Pharmaceuticals, comercializa Epidiolex®, que es un medicamento hecho a base de CBD, el cual que cumple con los estándares de calidad, para ser administrado a pacientes mayores de 2 años con la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento, este se prescribe bajo supervisión médica ya que en algunas ocasiones los pacientes llegan a dejar de administrarse algunos fármacos antiepilépticos de su tratamiento previo. En la actualidad no se han aprobado tratamientos para el síndrome de Dravet, y el Epidiolex®, que se da en forma de jarabe para niños, también está siendo probado en ensayos en otro tipo raro de epilepsia, el síndrome de Lennox- Gastaut mostrando buenos resultados (GW pharmaceuticals, 2019).

11.6. OTRAS APLICACIONES MÉDICAS

11.6.1. Actividad ante COVID-19

La cepa mutante del virus SARS-Cov-2, ha provocado una pandemia, generando crisis sociales y económicas en todo el mundo, este virus es muy contagioso y se transmite de persona a persona principalmente por las secreciones respiratorias expulsadas (dispersión de gotas) al estornudar, toser y por contactos cercanos, afectando principalmente el árbol respiratorio generando una respuesta inmune anormal, provocando inflamación por la liberación excesiva de citocinas, afectando a distintos órganos del cuerpo.

El virus pertenece al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae, hay 4 géneros de este virus envuelto de tipo ARN: alfa, beta, delta y gamma, siendo los dos primeros los que afectan al ser humano provocando desde un resfriado leve hasta infecciones severas como el SARS.

Los coronavirus expresan glicoproteínas transmembrana S ("Spike") pico, las cuales permiten su adhesión y entrada en las células (**Figura 14**). Hay mucha similitud entre las proteínas pico de el SARS-Cov y el SARS-Cov-2, las cuales se unen a los receptores de superficie de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECAII).

La ECAII se expresa principalmente en neumocitos tipo II, también en células epiteliales del tracto respiratorio superior y en los enterocitos del intestino delgado, la replicación viral ocurre dentro de la célula, utilizando ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP). Pudiendo ocurrir la ruptura de la membrana e ingresar al cerebro provocando una lesión directa (neurotropismo). La proteína pico S1 del SARS-Cov-2 tiene gran afinidad por los receptores ECAII en humanos, el virus puede llegar al

cerebro por vía hematógica o retrograda por transporte axonal (atraves del nervio olfatorio).

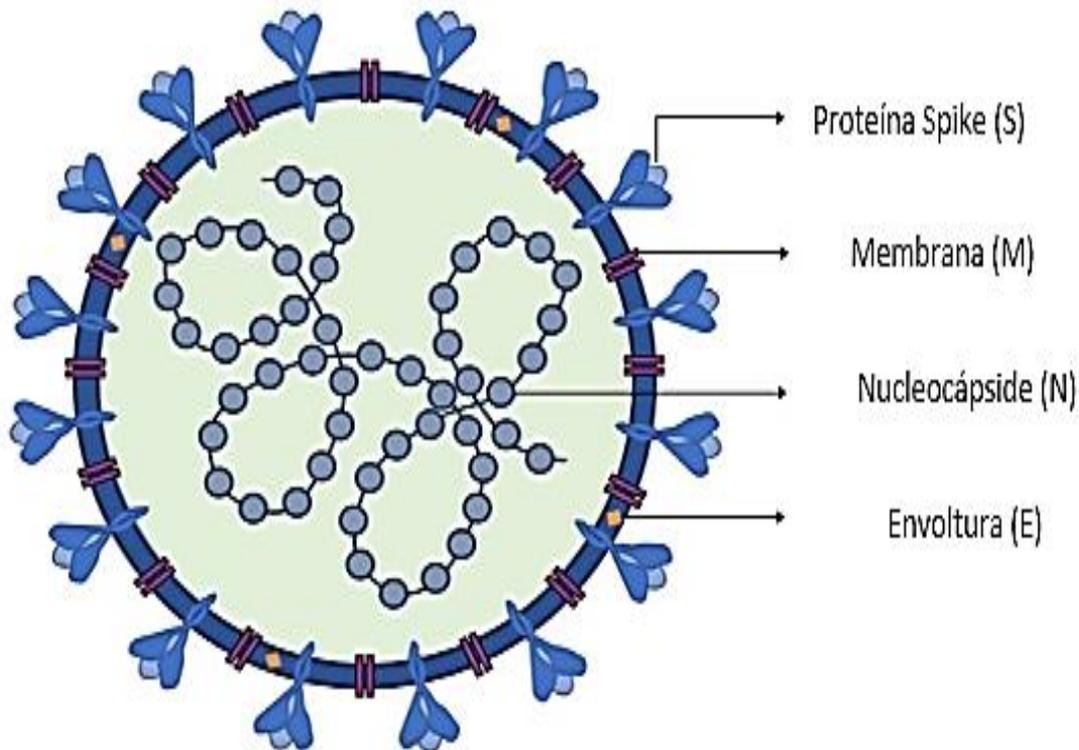


FIGURA 14. Representación esquemática de la estructura del virus SARS-Cov-2 y sus cuatro proteínas que lo conforman: proteína S, M, N y E (Sotomayor et al.,2020).

La tasa de letalidad va del 1 al 3%, afectando principalmente a adultos mayores y aquellos con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer y enfermedades cardiovasculares. Los síntomas son fiebre (37.8°), alteración del estado mental, dolor de cabeza, déficit neurológico, mareos y convulsiones, los síntomas atribuibles a la disfunción de los nervios craneales incluyen: anosmia, disgeusia, dolor en los nervios y síndrome de Miller-Fisher, lesiones cerebrales (infartos isquémicos, trombosis, hemorragia parenquimatosa, hemorragia subdural, microhemorragia en la sustancia blanca, desmielinización o leucoencefalopatía).

Los factores involucrados en el daño neurobiológico se atribuyen a una respuesta inmune aberrante, con presencia de un estado proinflamatorio que puede precipitar en eventos trombocitopenicos, y la tormenta de citocinas puede generar la ruptura de la BHE provocando una lesión en el cerebro.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de COVID-19, son antivirales como: el remdisivir, favipiravir, baricitinib, merimepoodib y corticosteroides como la dexametazona. En una situación de emergencia, la FDA aprobó una autorización de uso, para la distribución de cloroquina para el tratamiento en adultos y adolescentes que pesaran al menos 50 kg y que estuvieran hospitalizados con COVID-19 pero, sin embargo, se canceló porque los estudios clínicos mostraron que es poco probable que la cloroquina sea efectiva para el tratamiento de la COVID-19 en estos pacientes y se informaron algunos efectos secundarios graves, como ritmo cardiaco irregular.

Además de las vacunas como medida de prevención, se necesitan agentes terapéuticos de molécula pequeña para tratar o prevenir las infecciones por coronavirus del SARS y sus variantes causantes de COVID-19. La espectrometría de masas de selección de afinidad, se utilizó para el descubrimiento de ligandos botánicos para la proteína S del SARS-Cov-2, se descubrió que los acidos cannabinoides contenidos en la planta de cannabis, son ligandos alostéricos y ortostéricos con afinidad micromolar por la proteína S, en ensayos de seguimiento de neutralización de virus, el ácido cannabigerolico y el ácido cannabinodiolico previnieron la infección de células epiteliales humanas por un pseudovirus que expresaba la proteína S del SARS-Cov-2, bloqueando la entrada de SARS-Cov-2 a las células, es importante destacar que el CBGA y el CBDA fueron igualmente efectivos contra la variante alfa b1-7 del SARS-Cov-2 y la variante beta 1-3-5-1, estos compuestos son biodisponibles por vía oral y con una larga historia de uso humano

seguro, estos cannabinoides aislados o en extracto de cannabis tienen el potencial de prevenir y tratar la infección por SARS-Cov-2 (Breemen et al., 2022).

Estudios in vitro demuestran que el CBD es capaz de reducir la expresión de la ECAII en tejido epitelal, la administración de extractos con un alto porcentaje de CBD, disminuyeron la expresión de ECAII en cultivos de tejidos, los cuales fueron tratados con citocinas proinflamatorias (TNF, IFN) (Wang et al., 2020). También se ha demostrado que el CBD actúa como inmunomodulador, en pacientes con COVID-19 la transición al SDRA se debe a la respuesta inflamatoria excesiva derivada de la producción masiva de citocinas (IL-6, IL-1 β , IL-17), en un modelo experimental el CBD redujo la expresión de IL-6 en el pulmón, así mismo fue capaz de reducir la infiltración de neutrófilos, también revirtió la linfopenia y disminuyó la producción de citocinas proinflamatorias TNF α e IFN γ (Khodadadi et al., 2020).

En cultivos celulares los extractos estandarizados de cannabis con alta concentración de CBD disminuyeron la expresión de citocinas proinflamatorias y ACEII, se mejoro el aclaramiento viral por medio de la fagocitosis, al aumentar el número de macrófagos (Anil et al., 2021).

En otro estudio se constato que el CBD fue capaz de mejorar la estructura pulmonar además de producir efectos antiinflamatorios, al modular a la proteína apelina, en el síndrome de diestrés respiratorio severo agudo (SDRA), en un modelo animal (Salles et al., 2020),

11.6.2. Depresión

Se trata de un trastorno psiquiátrico caracterizada por una alteración del estado de ánimo, transitorio o permanente, con pérdida de interés y/o placer en las actividades habituales (anhedonia). Otros síntomas que aparecen frecuentemente en

el ámbito de la enfermedad pueden ser ansiedad, estrés, anorexia, insomnio, problemas psicomotores y fallo cognitivo. Se desconoce su causa exacta y se presenta en más de 350 millones de personas en todo el mundo. Esta enfermedad, puede llevar al suicidio, situación que, según la OMS afecta a más del 90% de los países y su tasa de mortalidad es la segunda más grande entre el grupo de los 15-29 años. Un estudio realizado en voluntarios sanos que fumaban cannabis mostró una correlación positiva de puntuaciones en una escala de depresión (la MMPI), lo que indica un efecto antidepresivo positivo (Musty, 2002). Los resultados obtenidos de estudios realizados en roedores modificados con depresión demostraron tener alterados los niveles de cannabinoides endógenos y el receptor CB₁, implicando a este sistema como posible causa etiológica de la depresión. De esta manera, cuando se mejoraba la señalización del receptor cannabinoide, había una mejora en los síntomas característicos de la enfermedad (Mangieri, 2008). Un ensayo concluye que los cannabinoides son la única droga ilícita capaz de promover la neurogénesis en el hipocampo después de su administración crónica. Este aumento en la neurogénesis parece tener una asociación con los efectos ansiolíticos-antidepresivos similares a los producidos por una alta dosis de tratamiento con el cannabinoide sintético HU210 (Jiang et al., 2005). Un estudio reciente, donde la mayoría de los encuestados eran canadienses, informaron reducciones drásticas (alrededor del 50%) en la intensidad de los síntomas de depresión (Cuttler et al., 2018).

11.6.3. Alzheimer

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa cuyo origen sigue siendo discutido y controvertido. Una teoría que ha sido ampliamente aceptada para definir la enfermedad es la deposición de la proteína β -amiloide (A β) en varias regiones del cerebro. Cuando se acumula de esta proteína produce pequeños focos inflamatorios,

lo que con el tiempo conlleva a la muerte celular neuronal y provoca la consiguiente alteración del flujo de neurotransmisores y la pérdida de sinapsis eficientes, dando lugar a déficit de memoria y deterioro cognitivo y motor, (Benito et al., 2007). Puede aparecer de manera temprana (antes de los 60 años), aunque esta condición es menos frecuente que otras enfermedades de aparición tardía. Estudios preclínicos sugieren que la activación del sistema endocannabinoide previene la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la inflamación, que son eventos clave en el desarrollo de la enfermedad del Alzheimer. También se ha demostrado que los endocannabinoides disminuyen la permeabilidad de la membrana neuronal, lo que dificulta la entrada de la proteína β -amiloide y evita la muerte de las neuronas (Noonan et al., 2010). El CBD, debido a sus propiedades antiinflamatorias, puede atenuar las respuestas neuroinflamatorias producidas por el cúmulo de la proteína (Esposito et al., 2007).

Estudios recientes sobre las estrategias terapéuticas de esta enfermedad se han centrado en las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoides, lo que podría retardar la neurodegeneración en curso provocada por la enfermedad. Las capacidades antiinflamatorias y antioxidantes de los derivados del cannabis, como el aceite de CBD, tienen propiedades beneficiosas en el tratamiento del Alzheimer y de otras enfermedades neurodegenerativas (Ramirez et al., 2005).

11.6.4. *Psoriasis*

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica cutánea de origen posiblemente autoinmune que provoca lesiones escamosas, enrojecimiento, inflamación e irritación cutánea. No es contagiosa, pero sí puede ser hereditaria afectando más a hombres que mujeres entre los 15-35 años. Lo que ocurre durante esta enfermedad es que el ciclo de renovación celular es mucho más corto (tasa de renovación normal de células muertas es de alrededor un mes), pudiendo ser desde

pocos días hasta dos semanas, provocando una acumulación excesiva de células muertas en la superficie de la piel, generando las lesiones características de la enfermedad.

La Psoriasis se clasifica en 5 tipos, la Eritrodérmica (enrojecimiento intenso en una zona extensa del cuerpo), Guttata (pequeñas manchas rosadas y rojas) cuya aparición está vinculada a infecciones por estreptococos, la psoriasis Inversa (irritación axilas e ingle), la psoriasis en placa (parches gruesos cubiertos por escamas plateadas o blancas) es la más común y la psoriasis pustular (ampollas con pústulas rodeada de piel enrojecida). Los mastocitos son células que regulan los procesos inflamatorios mediante la liberación de interleucinas, histaminas, proteasas, TNF entre otros. Debido a esto, estudios han evaluado la efectividad que tienen los receptores CB₁ para inhibir a los mediadores de la inflamación sin causar toxicidad en las células. Se ha mostrado que agonistas selectivos de los receptores CB₁ inhiben la activación de mastocitos y la liberación de histamina. Esto sería muy favorable para aliviar los síntomas causados por enfermedades inflamatorias de la piel como la psoriasis, entre otros (Nam et al., 2016).

Sumado a lo anterior, y debido a que los receptores cannabinoides se encuentran distribuidos ampliamente en piel, y se ha comprobado que los cannabinoides tienen propiedades antiinflamatorias potentes, se destaca la importancia que el SEC podría tener en la regulación de la hiperproliferación de queratinocitos en la piel (característica presente en la psoriasis), apoyando de esta manera el rol que podrían tener los cannabinoides en el tratamiento de psoriasis (Wilkinson & Williamson, 2007).

11.6.5. Enfermedades Inflamatorias Intestinales

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa forman parte de las conocidas como enfermedades inflamatorias intestinales. La enfermedad de Crohn se caracteriza por una inflamación irregular que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal. Entre los síntomas de este padecimiento destacan: dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, y malestar. Se puede llegar a producir obstrucciones intestinales debido a la formación de fístulas o abscesos secundarios a procesos inflamatorios crónicos en las paredes del tracto gastrointestinal (Mowat et al., 2011). La enfermedad de Crohn afecta mayoritariamente al extremo inferior del intestino delgado y el principio del intestino grueso, aunque puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo. Se desconoce la causa de este padecimiento, y se cree que podría producirse por una combinación de factores bacterianos, ambientales e inmunológicos (trastorno autoinmunitario).

Respecto a la colitis ulcerosa, se caracteriza por una inflamación mucosa difusa limitada al colon. Los síntomas suelen incluir diarrea sanguinolenta, dolor abdominal cólico, urgencia o tenesmo. Ambas enfermedades están asociadas con un aumento equivalente del riesgo de carcinoma de colon. En el tracto gastrointestinal existen receptores CB₁ y CB₂ a lo largo de todo su recorrido (Wright et al., 2005). Las proporciones de estos receptores cannabinoides pueden cambiar durante la evolución de diversas patologías intestinales (Marqu ez et al., 2009). Ensayos clínicos han demostrado que el intestino contiene niveles elevados de receptores CB₁ y CB₂, es por esto que tanto el Δ -9-THC como el CBD son utilizados para el tratamiento de la enfermedad, disminuyendo la sintomatología y mejorando los procesos metabólicos, es por esto, que pacientes que deciden utilizar cannabinoides para el tratamiento del Crohn, han disminuido su medicación tradicional drásticamente

debido a las mejoras sintomáticas. Otros ensayos clínicos además reportan una disminución en el índice de actividad del síndrome en más de un 40% (Marquéz et al., 2009).

Varios ensayos clínicos han demostrado que los cannabinoides pueden actuar a través del receptor CB₂, reduciendo la inflamación asociada. Esto sugiere un potencial terapéutico para fármacos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (Massa et al., 2004). Un estudio, determinó que los beneficios observados durante el uso de cannabis, en pacientes con enfermedad de Crohn se deben principalmente a sus propiedades antiinflamatorias (Naftali et al., 2011). Sin embargo, los cannabinoides podrían jugar un rol importante, además en la acción que tendrían sobre la motilidad gastrointestinal y su efecto antidiarreico observado en ratones inyectados con la toxina del cólera. Otro punto a considerar tiene relación con la sensación de bienestar que podría producir los cannabinoides debido a su acción central.

11.6.6. *Asma bronquial*

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema respiratorio, causado por una combinación de: inflamación, hiperreactividad (aumento de actividad broncoconstrictora) y obstrucción intermitente de las vías respiratorias. Su manifestación clínica es variable, pero consta principalmente de dificultad respiratoria, tos, opresión torácica y sibilancias. Ataca a todos los rangos etarios, aunque generalmente inicia en la etapa de infancia de una persona. No tiene cura y su tratamiento busca atacar la sintomatología para mejorar la calidad de vida. Su prevención y tratamiento está bien establecido y consensuado por sociedades médicas de distintos países. El tratamiento farmacológico incluye los fármacos

broncodilatadores: estimulantes β -adrenérgicos: salbutamol, terbutalina; anticolinérgicos: ipatropio; xantinas: teofilina y otros; siendo eficaces como preventivos los corticoides y el cromoglicato de sodio.

Estos fármacos, aunque no están desprovistos de efectos secundarios, ejercen un buen control de la enfermedad, si bien en algunos casos el tratamiento profiláctico de los ataques agudos de asma, puede crear graves problemas en pacientes resistentes a los corticoesteroides (British National Formulary, 1997). Es conocido que dosis elevadas de cannabis y dronabinol ejercen un efecto broncodilatador sobre los bronquiolos pulmonares, El peligro que puede suponer el uso crónico de β -estimulantes, ha planteado la posible utilidad terapéutica de los cannabinoides en el asma bronquial (Hollister, 1986). En un estudio realizado a 14 voluntarios asmáticos el cannabis fumado o administrado por vía oral produjo una significativa broncodilatación de unas 2 horas de duración siendo este efecto equivalente al producido por una dosis clínica de isoprenalina (Tashkin et al., 1976).

Un estudio del 2014 concluyó que la activación de los receptores CB_1 presinápticos, inhiben la contracción colinérgica de los bronquios en humanos, lo que explica la broncodilatación aguda que experimentan los individuos al fumar cannabis (Grassin et al., 2014). Además, este efecto es acompañado por los efectos: antiinflamatorio y analgésico, bien conocidos del consumo de cannabis fumado con alta concentración de CBD, por lo que ha sido utilizado de manera tradicional para trastornos inflamatorios como el asma (Formukong et al., 1988).

11.6.7. *Glaucoma*

El glaucoma es la causa más común de ceguera en el mundo, puede ser hereditaria, congénita, o producirse como efecto adverso de algunos fármacos

también es debido a enfermedades crónicas como, por ejemplo, la diabetes. su mecanismo no es bien conocido, aunque se suponen involucrados factores vasculares y degenerativos. El glaucoma se caracteriza por un incremento gradual de la presión intraocular por obstrucción al flujo del humor acuoso que es un líquido incoloro que nutre y oxigena las estructuras del globo ocular sin aporte sanguíneo. A medida que la enfermedad evoluciona, se van perdiendo de manera progresiva fibras nerviosas del nervio óptico, lo que puede acabar en la pérdida de la visión.

El tratamiento del glaucoma, consiste en la administración de fármacos que reducen la presión intraocular (PIO) o en el drenaje del exceso de humor acuoso. Se ha demostrado que la aplicación tópica de agonistas cannabinoides produce una disminución de la presión intraocular (Buchwald et al., 2000). Los cannabinoides controlan la presión intraocular en distintos tipos de glaucoma, y han demostrado ser eficaces en glaucomas resistentes a tratamiento convencionales, el uso de aceites de CBD y otros cannabinoides, que permiten un uso controlado y sin efectos psicoactivos que impidan a la persona el desempeñarse en su día a día.

Merece citarse un ensayo piloto abierto (Hepler et al., 1976), con 11 pacientes con glaucoma a los que se administró Δ -9-THC fumado o por vía oral; en 7 pacientes hubo un significativo descenso de la presión intraocular. Los cannabinoides presentan efecto vasodilatador periférico e hipotensor (Pacher et al., 2005), los cuales se comprobaron anteriormente en un ensayo clínico controlado doble ciego en pacientes con glaucoma, para esto se administró dronabinol al 2% fumado a 18 pacientes, observándose un significativo descenso de la presión intraocular, acompañado de hipotensión arterial, palpitaciones y efectos psicotrópicos (Merritt et al., 1980). Actualmente los cannabinoides pueden ser utilizados de manera eficaz en terapias

de uso tópico para enfermedades neurodegenerativas de la retina, ya sea en solitario o como tratamiento combinado con otros fármacos (Kokona et al., 2016).

Los cannabinoides son bien tolerados tras su aplicación tópica y se les atribuye un efecto neuroprotector sobre las células ganglionares de la retina. También son cada vez más numerosas las observaciones científicas que indican que los endocannabinoides son relevantes en la fisiología ocular, influyendo sobre el mantenimiento de la presión intraocular, la fisiología de la fotorecepción y neurotransmisión en la retina (Wei et al., 2009), así como en la neuroprotección de las neuronas ganglionares de la retina (Pinar et al., 2011).

11.6.8. *Diabetes mellitus (DM)*

Se ha estimado que el 10% de los adultos en todo el mundo padece diabetes mellitus y ya es considerada un problema de salud, ya que ha aumentado el número de casos en los últimos años y por que se esta presentando con mayor frecuencia en los niños.

Es caracterizada por un deficit de la hormona insulina en la DM 1, o por la falta de sensibilidad a ella en la DM 2, está se produce en el páncreas y su principal función es mantener los niveles adecuados de glucosa en la sangre por medio de su transporte hacia el interior de las células, donde es utilizada como energía para llevar acabo sus funciones.

Cuando falla está regulación, las personas mantienen concentraciones elevadas de glucosa en sangre (hiperglicemia), presentandose una serie de signos y síntomas característicos de la enfermedad, tales como: dolor, trastornos metabólicos, enfermedades cardiovasculares y problemas oculares y renales.

Actualmente hay muchos tratamientos, entre los que se incluyen la administración de insulina ó la administración de fármacos para controlar la glucemia y aumentar la secreción de insulina o su sensibilidad, también está el cambio en el estilo de vida y la cirugía.

A pesar de estos tratamientos, está enfermedad crónico-degenerativa es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte en el mundo. Por consiguiente, es de crucial importancia que los pacientes dispongan de más opciones de tratamiento.

Un estudio realizado en Estados Unidos indicó que la administración de cannabis se relaciona con un menor nivel de glucosa en la sangre y un aumento de la sensibilidad a la insulina (Penner et al., 2013)

También se han realizado estudios preclínicos que indican un efecto positivo de los tratamientos con cannabinoides sobre la diabetes. Por ejemplo en el año 2016, se publicó un estudio, que demostró que el fitocannabinoide THCV reduce los niveles de glucosa en sangre, aumenta la sensibilidad a la insulina, disminuye la ingesta de alimentos y ayuda a la reducción del peso corporal (Jadoon et al., 2016).

La neuropatía diabética es una complicación de esta enfermedad que se presenta a largo plazo en la cual hay daños en los nervios y por consiguiente provoca dolor, su tratamiento con analgésicos convencionales es difícil, y se ha explorado la posibilidad del uso de fitocannabinoides.

Se han publicado diversos estudios preclínicos que muestran que el CBD atenúa los signos, síntomas y complicaciones de esta enfermedad. En los modelos de DM tipo 1, el cannabidiol reduce su incidencia y progresión (Weiss et al., 2008), también disminuye el daño cardíaco (Rajesh et al., 2010), la hipersensibilidad a la temperatura, la inflamación de la retina, el dolor (Toth et al., 2010), y la inflamación

pancreática (Lehmann et al., 2016), mediante la protección de los islotes de Langerhans. En modelos de DM tipo 2, el CBD mejoro la función vascular (Wheal et al., 2014), y en las células expuestas a altas concentraciones de glucosa, puede reducir la respuesta a la inflamación y el estrés oxidativo (Rajesh et al., 2007).

La activación de los receptores CB₂ también ha demostrado producir efectos beneficiosos en los modelos preclínicos de diabetes, al mejorar la sensibilidad a la insulina (Zhang., 2016), reducir los daños cardíacos, el dolor (Castany et al., 2016), la inflamación y los daños renales (Zoja et al., 2016).

Capítulo V

12. DISCUSIÓN

La literatura mundial, los mecanismos de comunicación celular y los resultados de estudios basados en evidencia demuestran que el uso de cannabis y sus productos derivados son útiles como tratamiento alternativo, paliativo y concomitante en diversas enfermedades crónico degenerativas de carácter neurológico, metabólico e inmunológico. Su uso resultó ser eficaz, tanto en ensayos con animales de experimentación y en ensayos clínicos llevados a cabo en seres humanos.

En los estudios en los que se comparan a los cannabinoides con fármacos convencionales hay una marcada eficacia terapéutica por parte de los cannabinoides ya que, incluso se constató que el uso de cannabinoides permite reducir la dosis de otros medicamentos concomitantes, así como también suspender otros esquemas terapéuticos

Se evidencio el mecanismo de acción que los cannabinoides utilizan para ejercer su acción, demostrándose que puede ser utilizado como tratamiento alternativo en

diferentes patologías. Con respecto a la seguridad, los efectos adversos a corto plazo fueron leves.

Si bien parece demostrada la eficacia farmacológica del cannabis y sus derivados, y además que el mecanismo de acción por el que actúan puede explicar sus diversos efectos sobre diferentes patologías, es necesario realizar más investigación para establecer bien todas sus propiedades farmacológicas y utilidades clínicas de cada cannabinoide, así mismo llevar a cabo ensayos más específicos con resultados a largo plazo en la población mexicana, para evaluar la posible aparición de efectos adversos, y orientar las futuras investigaciones al desarrollo de patentes de nuevos compuestos con efectos selectivos y desprovistos de efectos psicoactivos, así como formas farmacéuticas.

13. CONCLUSIONES

Se fundamentó el potencial farmacoterapéutico que poseen los fitocannabinoides contenidos en la planta *Cannabis* spp. mediante una revisión documental de los mecanismos de acción que utilizan al ejercer su actividad farmacológica en el organismo, recavando información de artículos de revistas científicas, documentos oficiales, libros, tesis, informes, videoconferencias y documentales, generando perspectivas de la gran importancia de su estudio en México

Se resaltó la gran importancia que tiene el SEC en los seres humanos, explicando los mecanismos de comunicación celular que utiliza para ejercer su actividad farmacológica al ser estimulado, destacando sus implicaciones en el campo de las ciencias químico biológicas al servicio de la salud en México.

Se proporcionó información sobre los efectos farmacoterapéuticos, que los cannabinoides ejercen en diversas patologías donde se han utilizado como tratamiento, analizando la información de estudios preclínicos y clínicos.

14. GLOSARIO

Δ -9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC): Es un fitocannabinoide que se encuentra en la planta *Cannabis* spp. y es el principal compuesto psicoactivo también se conoce como THC.

2-araquidonil-glicerol (2-AG): Es un endocannabinoide lo que significa que es generado por el propio organismo, el cual es ligando de los receptores CB1 y CB2 del sistema endocannabinoide.

Acetilcolina: Es un neurotransmisor, actúa como mensajero entre neuronas del sistema nervioso, es principalmente visto como un neurotransmisor de tipo excitador, pero también puede ejercer un efecto inhibitorio dependiendo del tipo de sinapsis en la que actúe.

Ácido γ -aminobutírico/gamma-aminobutyric acid (GABA): Es un aminoácido no proteico que se encuentra presente en microorganismos, plantas y animales, es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso central de mamíferos. Desempeña un papel principal en la reducción de excitabilidad neuronal a lo largo del sistema nervioso, y en los humanos es directamente responsable de la regulación del tono muscular.

Ácido araquidónico: Es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega-6, formado por una cadena de 20 carbonos con cuatro dobles enlaces, este permite la formación de diferentes lípidos con distintas actividades biológicas, forma parte de fosfolípidos de las membranas de las células, y es el precursor de la biosíntesis de eicosanoides.

Ácido desoxirribonucleico (ADN): Es un ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos y algunos virus; también es responsable de la transmisión hereditaria.

Aclaramiento viral: Eliminación de la carga viral en un organismo.

Adenil ciclasa (AC): También conocida como ciclasa de adenilato es una enzima liasa. Forma parte de la cascada de señalización de la proteína G que transmite señales químicas desde el exterior de la célula a su interior a través de la membrana celular.

Adenosín monofosfato cíclico/ cyclic adenosine monophosphate (AMPc, cAMP): Es un nucleótido que funciona como segundo mensajero en varios procesos biológicos. Es un derivado del adenosín trifosfato (ATP), y se produce mediante la acción de la enzima adenil ciclasa.

Adenosin trifosfato/ Adenosine triphosphate (ATP): Es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular. Está formado por una base nitrogenada unida al carbono uno de un azúcar de tipo pentosa.

Adrenalina: También llamada epinefrina, se comporta como un neurotransmisor y hormona, es segregada por las glándulas suprarrenales en situaciones de alarma, peligro, estrés, miedo o excitación, actúa como un potente estimulante cardiaco al unirse a los receptores β_1 del miocardio aumentando la frecuencia y el ritmo cardiaco, también inhibe la secreción de insulina aumentando la glucemia.

Agonista: Sustancia que es capaz de unirse a un receptor celular y provocar una acción determinada en la célula generalmente similar a la producida por una sustancia fisiológica.

Agonista inverso: Agente que se une al mismo receptor que un agonista, pero induce una respuesta farmacológica opuesta a la del agonista. Para que se provoque una respuesta, es necesario que el receptor muestre actividad constitutiva en ausencia del ligando.

Agonista parcial: Son fármacos que se unen y activan determinados receptores, pero que tienen sólo una eficacia parcial sobre los receptores, con respecto a un agonista completo.

Aldosterona: Es una hormona esteroide, de la familia de los mineralocorticoides, sintetizada en la zona glomerular de la corteza suprarrenal de la glándula suprarrenal, actúa en la conservación del Na^+ y en la secreción de K^+ y en el incremento de la presión sanguínea.

Alodinia: Trastorno en el que aparece una relación anómala con la percepción del dolor, se diferencia de la hiperalgesia en que en el caso de la alodinia el estímulo no es objetivamente doloroso, mientras que en la hiperalgesia se da una reacción de dolor desproporcionada.

Amida hidrolasa de ácidos grasos/ Fatty acid amide hydrolase (FAAH): Enzima encargada de la inactivación de la araquidonil-etanolamida.

Aminoácidos esenciales: Son aquellos que el organismo no es capaz de sintetizar por sí mismo y, por esto, debe tomarlo necesariamente desde el exterior a través de la dieta. Además, son necesarios para el correcto desarrollo de algunas funciones en el organismo.

Analgésico: Agente para calmar o eliminar el dolor, ya sea de cabeza, muscular, de artritis, etc., generalmente se refiere a un conjunto de fármacos diferentes que calman o eliminan el dolor por diferentes mecanismos.

Analgésicos opiáceos: Son medicamentos que imitan la actividad de las endorfinas, que son unas sustancias que produce el cuerpo para controlar el dolor.

Anandamida: Véase también araquidonil-etanolamida.

Angiotensinas: Son un conjunto de hormonas peptídicas derivadas del angiotensinógeno, que causan vasoconstricción y un posterior aumento de la presión arterial, son parte del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS).

Anhedonia: Es la incapacidad para experimentar placer, la pérdida de interés o satisfacción en casi todas las actividades de la vida.

Anosmia: Es la pérdida total del olfato, además también disminuye la capacidad para percibir los sabores de modo que se relaciona con la pérdida del gusto.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): Son un grupo de medicamentos ampliamente usados para tratar el dolor, la inflamación y la fiebre. En este grupo se incluyen medicamentos tan conocidos y usados como el ácido acetil-salicílico, ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, piroxicam, etc.

Antineoplásicos: Son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento, o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semisintético.

Ápice: Es el extremo superior o punta de una hoja u órgano vegetal.

Apoptosis: Es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.

Aquinesia: Falta, pérdida o cesación del movimiento.

Apelina: Fue identificada como el ligando endógeno de los receptores acoplados a proteínas G (APJ). Es una citocina (mioquina) que se expresa en diferentes órganos como el pulmón, el corazón, riñón, tejido adiposo, tracto gastrointestinal, cerebro glándulas adrenales y endotelio. Controla el sistema cardiovascular (disminuyendo la presión arterial, liberando NO un potente vasodilatador modulando así el flujo sanguíneo y favoreciendo la contracción del miocardio).

Araquidonil-etanolamida (AEA): Es un endocannabinoide o ligando endógeno de los receptores cannabinoideos, también es conocida como anandamida, fue el primero que se descubrió en 1992.

ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRP): También llamada ARN replicasa, es una enzima propia de los virus de ARN que cataliza la replicación del ARN a partir de una plantilla de ARN.

Arreflexia: Es una situación clínica, en la cual no se produce ningún tipo de respuesta cuando se estimulan los reflejos osteotendinosos.

Artritis reumatoide: Patología que produce inflamación y degeneración en los tejidos que forman los músculos y tendones lo cual provoca limitación del movimiento dolor y rigidez. Puede afectar cualquier articulación, pero es común en las muñecas y los dedos. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres que hombres.

Aspartato: Forma ionizada del ácido aspártico, es uno de los veinte aminoácidos con los que las células forman las proteínas. El aspartato participa en la formación de glutamato a través de la glutamato-aspartato transaminasa citosólica.

Ataxia: Signo de una enfermedad no diagnosticada, la ataxia puede afectar varios movimientos y provocar dificultades para hablar, mover los ojos y tragar. La ataxia persistente generalmente causa daño a la parte del cerebro que controla la coordinación muscular (cerebelo).

Autoinmune: Alteración que provoca que el propio sistema inmunitario ataca las células sanas de su cuerpo por error.

β -estimulantes: Agonista adrenérgico, sustancia que ejerce efectos similares o idénticos a los de la adrenalina (epinefrina). Los agonistas β_1 estimulan la actividad de la adenilil ciclasa, abriendo los canales de calcio, produciendo estimulación cardíaca. Los agonistas β_2 estimulan la actividad de la adenilil ciclasa, abriendo los canales de calcio, produciendo relajación del músculo liso.

Barrera hematoencefálica (BHE): Es una estructura compleja constituida por células endoteliales de la red capilar del SNC, permite que ciertas sustancias como el agua, el oxígeno, el dióxido de carbono y los anestésicos generales, pasen al encéfalo.

c-JUN: Es el nombre de un gen que codifica la proteína c-Jun, la cual tras combinarse con la proteína c-Fos, conforman el factor de transcripción AP-1.

Canales GIRK: Se trata de canales de corriente de potasio rectificadores de entrada, activados por proteínas G. Estos canales GIRK median la inhibición postsináptica lenta de muchos neurotransmisores en el sistema nervioso central.

Cannabimimético: Es una habilidad que ciertas sustancias que poseen para actuar como los cannabinoides.

Cannador®: Medicamento hecho a base de cannabis, es una capsula oral que contiene una mezcla de Δ -9-THC: CBD, 2:1 es comercializado por Society for Clinical Research, Germany.

Caroteno: Compuesto químico de la familia de los terpenos llamado también β -caroteno.

Células gliales: También llamada neuroglia son células del tejido nervioso, donde actúan en funciones auxiliares, complementando a las neuronas, desempeñan, de forma principal, la función de soporte y nutrición de las neuronas; además intervienen activamente en el procesamiento cerebral de la información en el organismo.

Ceramida: Son una familia de lípidos, se componen de un ácido graso unido mediante un enlace amida a una esfingosina, un alcohol insaturado de 18 carbonos. Es la molécula base de los esfingolípidos, muy abundantes en la bicapa lipídica de las membranas celulares. Entre las funciones de señalización celular mejor conocidas

de las ceramidas se encuentran la regulación de la diferenciación celular, la proliferación celular y de la apoptosis.

Cesamet®: Su nombre genérico es Nabilona, este medicamento se usa para tratar las náuseas y los vómitos intensos causados por el tratamiento contra el cáncer (quimioterapia). La nabilona es un fármaco sintético similar al compuesto que se encuentran en el cannabis (Δ -9-THC).

Cetogénica: Referente a una dieta muy baja en carbohidratos que convierte al cuerpo en una máquina de quemar grasa. Tiene muchos beneficios potenciales para la pérdida de peso, la salud y el rendimiento deportivo.

Ciclooxigenasa (COX): También conocida como prostaglandina-endoperóxido sintasa, son enzimas que permite al organismo producir unas sustancias llamadas prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Citocinas: Son proteínas que regulan la función de las células que las producen, sobre otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas.

Cloroquina: La cloroquina es un medicamento que se utiliza en la prevención y tratamiento de la malaria o paludismo, también se utiliza en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide y en el tratamiento de algunas enfermedades del colágeno.

Cognición: Es la facultad de un ser vivo para procesar información a partir de la percepción, el conocimiento adquirido y características subjetivas que permiten valorar la información.

Concomitante: Que acompaña a una cosa o actúa junto a ella.

Conductancia: Propiedad de la membrana de las células que define su permeabilidad a los iones.

Convulsiones: Son síntomas de un problema cerebral, ocurren por la aparición súbita de una actividad eléctrica anormal en el cerebro. Cuando las personas piensan en convulsiones, suelen imaginarse el cuerpo de una persona que se sacude rápida y sin control. No todas las convulsiones provocan estas sacudidas.

Défict neurológico: Anomalía funcional de un área del cuerpo. Esta alteración funcional se debe a una lesión del cerebro, la médula espinal, los músculos o los nervios.

Delección: Es un tipo de mutación genética en la cual se pierde material genético, desde un solo par de nucleótidos de ADN hasta todo un fragmento de cromosoma.

Depresión a largo plazo/ Long term depression (LTD): Es un tipo de plasticidad neuronal en el que hay una reducción de la eficacia de la sinapsis neuronal, depende de la actividad de las neuronas que conforman la sinapsis.

Desmielinización: Es un proceso patológico en el cual se daña la capa de mielina de las fibras nerviosas.

Despolarización: Es una disminución del valor absoluto del potencial de membrana en una neurona. El potencial de membrana de una neurona en reposo es normalmente negativo en la zona intracelular (-70mV).

Diacilglicerol (DAG): Es un intermediario en la biosíntesis de fosfolípidos y se libera de los mismos mediante la actividad fosfolipasa C. Es liberado a partir de polifosfatos de fosfatidil inositol, o de fosfatidil colina, participa en la transducción de señales al interior de la célula.

Diacilglicerol Lipasa α (DAGL α): Enzima responsable de la síntesis del 2-AG.

Diplopía: Es una alteración visual que consiste en la percepción de visión doble. Esta alteración de la visión puede ser horizontal, diagonal u oblicua en función de cómo aparecen las imágenes (encima, al lado o debajo del objeto).

Discinesia: Trastorno involuntario del movimiento.

Disforia: Se caracteriza generalmente como una emoción desagradable o molesta, como la tristeza (estado de ánimo depresivo), ansiedad, irritabilidad o inquietud.

Disgeusia: Trastorno del gusto que se manifiesta en forma de mal sabor en la boca, puede ser salado, rancio o metálico.

Dispepsia: Trastorno de la digestión que aparece después de las comidas y cuyos síntomas más frecuentes son náuseas, pesadez y dolor de estómago, ardor y flatulencia.

Distonías: Trastorno del movimiento que causa contracciones involuntarias de los músculos. Estas contracciones resultan en torsiones y movimientos repetitivos. Algunas veces son dolorosas. La distonía puede afectar solamente un músculo, un grupo de músculos o todos los músculos.

Dolor crónico: El dolor se considera crónico si cumple una de las características siguientes: Dura más de 3 meses. Tiene una duración de más de 1 mes después de la remisión de la lesión o el trastorno que causaron inicialmente el dolor.

Dolor neuropático: Es el resultado del daño o la disfunción del sistema nervioso periférico o central, en lugar de la estimulación de los receptores para el dolor.

Dolor nociceptivo: Es producido por la activación de los nociceptores debida a estímulos mecánicos, térmicos o químicos.

Dopamina: Neurotransmisor que está presente en diversas áreas del cerebro y que es especialmente importante para la función motora del organismo, la dopamina es importante en todas las respuestas nerviosas que están relacionadas con la expresión de las emociones; se puede administrar dopamina en el tratamiento de diversos tipos de shock.

Dronabinol ®: Medicamento, derivado sintético del Δ -9-tetrahidrocannabinol, que actúa sobre el área del cerebro que controla las náuseas, los vómitos y el apetito.

Efectos adversos: Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.

Eicosanoides: Son un grupo de moléculas de carácter lipídico originadas de la oxidación de los ácidos grasos esenciales de 20 carbonos tipo omega-3 y omega-6.

Emesis: Vómito (expulsión violenta por la boca de lo que está contenido en el estómago).

Endocannabinoides: Son sustancias generadas por el propio organismo y actúan como los principales ligandos de los receptores endocannabinoides, la araquidonil-etanolamida (AEA), que activa receptores CB1 y el 2-araquidonoil-glicerol (2-AG) que activa ambos receptores cannabinoides.

Endógeno: En biología se refiere a que se forma en el interior de la célula.

Ensayos de seguimiento de neutralización de virus: Se basan en la interacción, antígeno-anticuerpo y la pérdida de la infectividad del primero, estos ensayos in vitro responden a la capacidad que tienen los virus de producir un efecto citopático (cambios que tienen lugar en una célula después de haber sido infectada), en cultivos celulares y para aquellos que no lo producen.

Enterocitos: Células epiteliales del intestino, que se encargan de realizar la absorción de diversos nutrientes esenciales, el transporte de agua y electrolitos al interior del organismo y la secreción de proteína a la luz intestinal.

Envoltura (E): Es una capa membranosa que rodea la nucleocápside de diferentes virus, tiene estructura de membrana con bicapa lipídica y proteínas.

Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECAII): Es una exopeptidasa que cataliza la conversión de la angiotensina I en la angiotensina nonapéptida [1-9] o de la angiotensina II en la angiotensina [1,7], tiene efectos directos sobre la función cardíaca y se expresa principalmente en las células endoteliales de los vasos del corazón y los riñones.

Epidemia: Se produce cuando una enfermedad contagiosa se propaga rápidamente en una población determinada, afectando simultáneamente a un gran número de personas durante un periodo de tiempo determinado.

Epidiolex®: Medicamento hecho a base de cannabidiol (CBD), comercializado por GW Pharmaceuticals para casos severos de epilepsia infantil.

Epigenéticos: Cambios que activan o inactivan los genes sin cambiar la secuencia del ADN, a causa de la edad y la exposición a factores ambientales.

Escala de Ashworth: Es una graduación utilizada en clínica para valorar la espasticidad muscular. Fue creada en 1964 por el Ashworth y modificada por Bohannon y Smith en 1987.

Especies reactivas del oxígeno/ Reactive oxygen species (ROS): Son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. La cadena de transporte de electrones de la mitocondria, los peroxisomas, la NADPH oxidasa, el óxido nítrico sintetasa desacoplada y el sistema del citocromo P450 son las fuentes más importantes de producción de los ROS.

Estrés oxidativo: Es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de decodificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante. Todas las formas de vida mantienen un entorno reductor dentro de sus células. Este entorno reductor es preservado por las enzimas que mantienen el estado reducido a través de un constante aporte de energía metabólica. Desbalances en este estado normal redox pueden causar efectos tóxicos a través de la producción de peróxidos y radicales libres que dañan a todos los componentes de la célula, incluyendo las proteínas, los lípidos y el ADN.

Etanolamina: También llamada 2-aminoetanol o monoetanolamina, abreviado como ETA o MEA, es un compuesto químico orgánico que es tanto una amina primaria, (debido a un grupo amino en su molécula) como un alcohol primario (debido a un grupo hidroxilo).

Etiológico: Estudio centrado en la causalidad de la enfermedad.

Excitotoxicidad: Exceso de liberación de neurotransmisores. En este proceso las neuronas son dañadas y destruidas por las sobreactivaciones de receptores del neurotransmisor excitatorio glutamato, como el receptor NMDA y el receptor AMPA.

Exopeptidasa: Enzimas proteolíticas o peptidasas, que separan el aminoácido final del extremo de una cadena de polipéptidos.

Factor de necrosis tumoral/Tumor necrosis factor (TNF): Son proteínas que, producidas por las células del sistema inmune, también denominadas citocinas intervienen en múltiples procesos tales como la apoptosis celular, la inflamación, destrucción de las articulaciones secundarias a la artritis reumatoide y entre otros.

Factor de necrosis tumoral alfa/Tumor necrosis factor α (TNF α): Es miembro de un grupo de otras citocinas que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria.

Factor de transcripción AP-1: Son proteínas de cremallera de leucina que forman homodimeros o heterodimeros, desempeñan un papel destacado en la piel.

Factor nuclear κ -B/Nuclear factor κ -B (NF- κ B): El control de la expresión génica por factores de transcripción es fundamental para el desarrollo y la función regulada de los organismos multicelulares. Quizás el grupo de factores de transcripción mejor comprendido es la familia del factor nuclear (NF) κ B, son complejos proteicos cuyos

miembros, en respuesta a la activación por una serie de factores extracelulares, regulan la expresión de genes responsables de promover la inflamación y modular las respuestas apoptóticas

Factor de crecimiento endotelial vascular/Vascular Endothelial Growth Factor

VEGF: Es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación del sistema circulatorio embrionario) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

Fagocitosis: Es un tipo específico de endocitosis por el que las células, asimilan partículas sólidas un poco más grandes, este mecanismo actúa como barrera de defensa frente a otros microorganismos.

Fenotiazinas: Neurolépticos con propiedades antipsicóticas y antieméticos, pueden causar efectos secundarios severos, tales como la acatisia, discinesia, enfermedades del sistema extrapiramidal y el poco frecuente pero fatal síndrome neuroléptico maligno, así como una ganancia sustancial de peso.

Fístulas: Es una conexión anormal entre dos partes del cuerpo, como un órgano o un vaso sanguíneo y otra estructura. Generalmente, las fístulas son el producto de una lesión o cirugía. Las infecciones o inflamaciones también pueden provocar que se forme una fístula.

Fitocannabinoides: Denominación de los cannabinoides que provienen de la planta *Cannabis* spp, son compuestos orgánicos pertenecientes al grupo de los terpenofenoles, son capaces de activar los receptores cannabinoides en el organismo humano, siendo los principales componentes de la planta, representando hasta un 40% de sus extractos.

Foliolos: En botánica, se denomina a cada una de las piezas separadas en que a veces se encuentra dividido el limbo de una hoja. Cuando el limbo foliar está formado por un solo folíolo, es decir no está dividido, se dice que la hoja es una hoja simple.

Fosfatidiletanolamina/ Phosphatidylethanolamine (PE): Es un fosfolípido presente en las membranas celulares, uno de los más abundantes en los tejidos humanos. Está compuesta por un glicerol esterificado en los hidroxilos 1 y 2 por dos ácidos grasos, y en el hidroxilo 3 con un grupo fosfato que, a su vez, se esterifica con el aminoalcohol etanolamina.

Fosfatidilinositol 4,5 Difosfato (FI 4,5 Dip): Es uno de los componentes fosfolípidicos de la membrana celular donde es sustrato para un número importante de proteínas de señalización.

Fosfolipasa A2: Son enzimas que escinden el ácido graso en la posición dos de los fosfolípidos, hidrolizando el enlace entre la segunda cadena de ácidos grasos y la molécula de glicerol.

Fosfolipasa C/Phospolipase C (PLC): Es una familia de enzimas intracelulares y de membrana en organismos eucariotas que participa en los procesos de transducción de señales.

Fosfolipasa C beta/ Phospolipase C beta (PLC β): Enzima que cataliza la conversión del fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂), en diacilglicerol (DAG) y en inositol trifosfato (IP₃).

Fosfolipasa C gamma/ Phospolipase C gamma (PLC γ): Enzima implicada en las vías de activación de células T y células B; cataliza la conversión del fosfatidilinositol bifosfato (PIP₂), en diacilglicerol (DAG) y en inositol trifosfato (IP₃).

Fosfolipasa D/ Phospolipase D (PLD): Es una enzima localizada en la membrana plasmática que hidroliza el lípido fosfatidilcolina a ácido fosfatídico y colina. En humanos hay dos isoformas de esta enzima, PLD1 y PLD2. Relacionada con la transducción de señales, interactúa con proteínas quinasas como PKC, ERK y TYK.

Fosforilación: Consiste en la adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula. Su papel predominante en la bioquímica lo convierte en un importante objeto de investigación sobre todo en la fosforilación de proteínas y de fructosa.

Glicerol: El propan 1,2,3-triol o glicerina es un alcohol con tres grupos hidroxilos. Se trata de uno de los principales productos de la degradación digestiva de los lípidos, paso previo para el ciclo de Krebs y también aparece como un producto intermedio de la fermentación alcohólica.

Glutamato: Neurotransmisor que media la mayor parte de sinapsis excitatorias del SNC. Es el principal mediador de la información sensorial, motora, cognitiva, emocional e interviene en la formación de memorias y en su recuperación, estando presente en el 80-90% de sinapsis del cerebro, también interviene en la

neuroplasticidad, los procesos de aprendizaje y es el precursor del GABA el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC.

Grelina: Es una hormona sintetizada fundamentalmente por el estómago, además de estimular la secreción de hormona del crecimiento en la hipófisis, la grelina favorece la regulación del metabolismo energético.

Guanosin difosfato/ Guanosine diphosphate (GDP): Es un nucleótido difosfato. Es un éster de ácido fosfórico con el nucleósido guanosina, posee un grupo funcional pirofosfato, una molécula de ribosa.

Guanosin trifosfato/ Guanosine triphosphate (GTP): Es uno de los nucleótidos trifosfato usados en el metabolismo celular junto al ATP, también llamado 9-β-D-ribofuranosilguanina-5'-trifosfato, o 9-β-D-ribofuranosil-2-amino-6-oxo-purina-5'-trifosfato.

Hemorragia parenquimatosa: Es la extravasación aguda de sangre dentro del parénquima cerebral, secundaria a una rotura vascular espontánea no traumática cuya forma, tamaño y localización es muy variable.

Hemorragia subdural: Es la salida de sangre de los vasos sanguíneos quedando almacenada en los espacios entre las meninges. Esto causa daños en el tejido encefálico, generando así diversos cuadros clínicos.

Hexilresorcinol: Es un compuesto orgánico con propiedades anestésicas locales, antisépticas y antihelmínticas.

Hiperalgnesia: Sensibilidad excesiva al dolor.

Hiperexcitabilidad neuronal: El aumento de la excitación sináptica a través de circuitos excitatorios recurrentes.

Hiperpolarización: Es un incremento en el valor absoluto del potencial de membrana de la célula.

Hiperquinesia: Es una patología que puede ser de origen emocional o neurológica, cuya característica principal en quien la padece, es tener el impulso de estar permanentemente en movimiento, ya sea en tareas hogareñas o de otra índole

Histaminas: Son aminas idazólicas involucradas en las respuestas locales del sistema inmunitario. También regula funciones normales en el estómago y actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central.

Histonas: Proteínas que se encuentran en los cromosomas, se unen al ADN, ayudan a dar su forma a los cromosomas y ayudan a controlar la actividad de los genes.

Homeostasis: Es una propiedad de los organismos que consiste en su capacidad de mantener una condición interna estable compensando los cambios en su entorno mediante el intercambio regulado de materia y energía con el exterior.

Hormonas adenohipofisarias: Son un tipo de hormonas producidas por la adenohipófisis. La estimulación o inhibición de la secreción de estas hormonas se debe a las neurohormonas secretadas por el lóbulo anterior, que se encuentran bajo el control del hipotálamo.

Impulso Nervioso (IN): Es la capacidad de las neuronas de cambiar su potencial eléctrico y transmitir este cambio a través de su axón.

Inmunomodulación: Cambio en el sistema inmunitario del cuerpo causado por sustancias que aumentan o disminuyen su función.

Infarto isquémico: Este un tipo de accidente cerebrovascular sucede cuando el suministro de sangre al cerebro se ve interrumpido. Ocurre repentinamente y puede provocar debilidad y pérdida inmediata de la sensibilidad, generalmente en un lado del cuerpo.

Inflorescencias: Es la disposición de las flores sobre las ramas o la extremidad del tallo; su límite está determinado por una hoja normal. La inflorescencia puede presentar una sola flor o más.

Interferón (IFN): Son un grupo de proteínas señalizadoras producidas y secretadas por las células anfitrionas como respuesta a la presencia de diversos patógenos e incluso de células tumorales.

Interferón gamma (IFN γ): Son las principales citoquinas sintetizadas por linfocitos T CD4+ y linfocitos natural killer, ante la detección de un virus. Su presencia es esencial para la activación de otras células, tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

Interleuquinas (IL): Son un conjunto de citocinas que son sintetizadas principalmente por los leucocitos, aunque en algunos casos también pueden intervenir células endoteliales o del estroma del timo o de la médula ósea.

Interleuquina-beta (IL- β): También conocida como pirógeno leucocitario, mediador endógeno leucocítico, factor de células mononucleares, factor activador de linfocitos

y otros nombres, es una proteína citocina que en los seres humanos está codificada por el gen IL1B.

Interleuquina-2 (IL-2): Es una proteína componente de las citocinas del sistema inmune, compuesta por 153 aminoácidos. Actúa como factor de crecimiento de los linfocitos T, induce todos los tipos de subpoblaciones de linfocitos y activa la proliferación de linfocitos B.

Interleuquina-6 (IL-6): Es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y se incrementa en respuesta a TNF α . Es una citocina con actividad antiinflamatoria y proinflamatoria.

Interleuquina-17 (IL-17): Es una familia de citocinas proinflamatorias producida por los linfocitos T cooperadores o Th17. Se han identificado 6 sustancias diferentes que se denominan IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E y IL-17F. La IL-17A participa en los procesos de autoinmunidad, inflamación e inmunidad.

Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota (MMPI): Es una de las pruebas de personalidad más usadas en el campo de la salud mental. Su diseño está enfocado a la identificación del perfil de personalidad y la detección de psicopatologías.

Isoforma: Es una de las distintas formas de la misma proteína. Las distintas formas de una proteína podrían ser generadas por genes relacionados, o podrían generarse por el mismo gen a través del proceso alternativo, o maduración diferencial.

Jurisprudencia: Doctrina establecida por los órganos judiciales del Estado, que se repite en más de una resolución. Esto significa que para conocer el contenido completo de las normas vigentes hay que considerar cómo han sido aplicadas en el pasado. En otras palabras, la jurisprudencia es el entendimiento de las normas jurídicas basado en las sentencias que han resuelto casos basándose en esas normas.

Leptina: Su significado proviene del griego leptos "delgado", también conocida como proteína PN, es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos (células grasas) aunque también se expresa en el hipotálamo, el ovario y la placenta.

Leucoencefalopatía: Enfermedad que ocasiona daño al material (mielina) que cubre y protege los nervios en la sustancia blanca del cerebro.

Leucotrienos (LT): Son moléculas derivadas del ácido araquidónico por la acción oxidativa de la 5-lipooxigenasa, actúan como mediadores en procesos como la inflamación o las reacciones alérgicas.

Ligandos: Es una sustancia que forma un complejo con una biomolécula. En un sentido más estricto, es una molécula que envía una señal al unirse al centro activo de una proteína.

Ligando alostérico: Molécula que se une a un sitio distinto del centro activo, modificando la respuesta o función de la proteína a la cual está unido.

Ligando ortostérico: Molécula que se une al sitio activo, modificando la respuesta o función de la proteína a la cual está unido.

Linfocitos T helper o linfocitos efectores: Subgrupo de linfocitos que establecen o maximizan las defensas del sistema inmune. La actividad de estas células es inusual, en tanto no pueden producir efectos citotóxicos o fagocitarios, es decir no pueden aniquilar a la célula huésped o a el patógeno, necesitan ayuda de otras células.

Lipooxigenasas: Enzima que interviene en la ruta metabólica de síntesis de los leucotrienos a partir del ácido araquidónico.

Mastocitos o células cebadas: Son células pertenecientes al sistema inmunitario originadas por células hematopoyéticas, se originan en las células madre su función es sintetizar y almacenar diversas sustancias: monoaminas bioactivas (histamina, serotonina, dopamina), algunas citocinas, entre otros elementos.

Margen de seguridad: Es una manera de evaluar la relación entre la dosis y la respuesta de una sustancia. Consiste en usar la DL_{1} para el efecto indeseado y la DE_{99} para el efecto deseado o terapéutico.

Marinol®: Medicamento que contiene un agonista sintético de los receptores CB1 con estructura muy similar al Δ -9-THC, se utiliza desde la década de los años 80's.

MEK: Es otra proteína quinasa que fosforila y activa a la MAP quinasa, que es capaz de fosforilar a muchas proteínas diferentes que participan en vías de señalización celular que controlan la división, la maduración y la destrucción de las células.

Metástasis: Es el proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició. Ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática.

Migraña: Es un tipo de dolor de cabeza que puede ocurrir con síntomas como náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz y al sonido. En muchas personas, se siente un dolor pulsátil únicamente en un lado de la cabeza.

Monoacilglicerol Lipasa (MAGL): Enzima que degrada al 2-AG, que se encarga de aliviar el dolor.

N-Acil Fosfatidiletanolamina Fosfolipasa D/ N-Acyl Phosphatidylethanolamine Phospholipase D (NAPE-PLP D): Es una enzima que cataliza la liberación de N-aciletanolamina (NAE) a partir de la N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE). Está es una parte importante del proceso que convierte los lípidos ordinarios en señales químicas como la araquidonil-etanolamida y la oleoiletanolamina.

N-Aciltransferasa (NAT): Es una enzima de tipo transferasa cuya actividad catalítica consiste en transferir un grupo acetilo, normalmente utilizando como sustrato una molécula de acetil-CoA.

Nabilona: Es un agonista cannabinoide sintético útil en el control de la náusea y el vómito, especialmente en pacientes cancerosos que reciben quimioterapia. Químicamente la nabilona es un derivado del delta-9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC), también se comercializa como Nabiximol® y Sativex®.

Nervio ciático: Nervio, que se ramifica desde la parte inferior de la espalda a través de las caderas y los glúteos y hacia abajo de cada pierna.

Neumocitos tipo II: Se nombran neumocitos o células epiteliales alveolares al tipo de célula especializada que forma los alveolos pulmonares. Se designan como neumocitos tipo I y neumocitos tipo II. Se especializan en dos funciones principales: la difusión de gases, la barrera hemato-alveolar y la secreción de surfactante.

Neurogénesis: Proceso mediante el cual se generan nuevas neuronas a partir de células madre neurales y células progenitoras en la edad adulta. La existencia de la neurogénesis posnatal, es decir neurogénesis adulta se ha demostrado recientemente.

Neuromodulador: Son sustancias endógenas, producto del metabolismo, que sin ser acumuladas y liberadas por terminales nerviosas actúan a nivel presináptico, modulando la síntesis y/o liberación de un neurotransmisor

Neurona presináptica: Es la neurona que conduce el potencial de acción hasta la sinapsis.

Neurona postsináptica: Son las células postsinápticas que transmiten el impulso desde la sinapsis.

Neuronas pro-opiomelanocortinas (POMC): Neuronas que contienen un polipéptido precursor de otras proteínas, que detectan e integran señales que informan sobre el estado energético del organismo y activan las respuestas fisiológicas oportunas. Estas neuronas son sensibles a las fluctuaciones en nutrientes como la glucosa, ácidos grasos o aminoácidos.

Neuropatía periférica: Es una enfermedad del sistema nervioso periférico, resultado de una lesión de los nervios periféricos, En personas con diabetes frecuentemente se desarrollan daños en su sistema nervioso.

Neuroprotección: Es el efecto que presentan algunas sustancias químicas o biológicas, y consiste en proteger, prevenir, mitigar o retrasar procesos neurodegenerativos en enfermedades cerebrales.

Neurotransmisores (NT): Sustancias químicas que se encuentran en las neuronas y transmiten señales por medio de las sinapsis.

Nicturia: Es una afección que se caracteriza por la expulsión involuntaria de orina durante la noche.

Nocicepción: Respuesta, que consiste en la emisión de señales de dolor al sistema nervioso central, es decir, al cerebro y a la médula espinal. Los nociceptores se sitúan en distintas partes del cuerpo, tanto en tejidos externos como internos.

Noradrenalina: Es una catecolamina que puede actuar como hormona o neurotransmisor, las áreas del cuerpo que producen o se ven afectadas por la norepinefrina son descritas como noradrenérgicas, teniendo funciones fisiológicas y homeostáticas.

Nucleocápside (N): Es una estructura que rodea y protege al genoma vírico, está formada por proteínas codificadas por genes del virus.

Nucleósido: Parte del nucleótido formada únicamente por la base nitrogenada y la pentosa.

Nucleótido: Son moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de un nucleósido y un grupo fosfato.

Obnubilación: Es un estado caracterizado por ejecutar con lentitud, fatiga o dificultad de concentración, actividades complejas tales como ordenes escritas, cálculos mentales y es menos severo que el estupor.

Oftalmoplejía: Trastorno que produce la incapacidad para mover voluntariamente el globo ocular.

Óxido nítrico/ Nitric oxide (NO): Es una sustancia con múltiples funciones, en las neuronas puede funcionar como neurotransmisor, atravesando fácilmente las membranas celulares por su carácter lipófilo. Cuando es producido en las células endoteliales de los vasos sanguíneos funciona como regulador paracrino; difunde al interior de las células musculares lisas, donde induce la producción de GMPc (guanosin monofosfato cíclico) por la enzima guanilato ciclasa, que a su vez produce un efecto de relajación en la musculatura con vaso y broncodilatación. Los macrófagos sintetizan NO para destruir los microorganismos que han sido fagocitados.

p38 MAPK: Son una clase de proteína quinasas activadas por mitógeno que responden a estímulos de estrés, como las citocinas, la radiación ultravioleta, el choque térmico y el choque osmótico, y están implicadas en la diferenciación celular, la apoptosis y la autofagia.

Paliativo: Es un término que se utiliza para describir un modo de abordar las enfermedades avanzadas e incurables y que pretende mejorar la calidad de vida tanto de los pacientes que afrontan dichas enfermedades, así como la de sus familias mediante la prevención y el alivio del sufrimiento.

Pandemia: Es una epidemia de una enfermedad infecciosa que se ha propagado en un área geográficamente extensa, pueden ser en varios continentes o el mundo entero.

Pecíolo: Es una estructura presente en las plantas el cual une a las hojas con el tallo, este no se presenta en hojas sésiles.

Pedicelo: Soporte delgado y alargado que sostiene una sola flor o un solo fruto.

Pediculadas: Se refiere a un cuerpo constituido por un tallo que une sus partes entre sí.

Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina/ Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP): Es un péptido muy abundante relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) es un miembro de la familia de calcitoninas. Se produce en las neuronas centrales y periféricas, se comportan como un potente vasodilatador y se relaciona con la transmisión del estímulo doloroso.

Péptido YY: Es un polipéptido relacionado con la disminución del apetito está constituido por 36 aminoácidos y se libera en las células del íleon o colon en respuesta a la ingestión de alimentos, también es nombrado como péptido Tirosina Tirosina, PPY o Péptido pancreático.

Perianto: Estructura floral que conforma la parte no reproductiva de la flor, sirviendo como envoltura de los órganos sexuales.

Placebo: Sustancia control utilizada en ensayos clínicos, existen evidencias de que algunos individuos provocan efectos positivos si estos no saben que es una sustancia inerte y se les hace pensar que es un medicamento.

Profiláctico: Término relativo a la prevención o preservación.

Proteína β -amiloide ($A\beta$): Es un péptido que compone las placas amiloides y está involucrado en la enfermedad de Alzheimer (EA).

Proteína Grb2: La proteína 2 unida al receptor del factor de crecimiento, también conocida como Grb2, es una proteína adaptadora involucrada en la transducción de señales / comunicación celular.

Proteína quinasa c-Src: Es una proteína de señalización intracelular, cuya función es transmitir señales desde varios receptores de membrana a las proteínas que permiten la activación de la síntesis proteica y el crecimiento celular principalmente

Proteínas Quinasas Activadas por Mitógenos/Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPKs, MAPK/ERK): Es una vía de transducción celular en los receptores tirosina quinasas y la mayoría de los receptores para citocinas, modifica la actividad proteica (factores de transcripción), y de esta manera modula la expresión de varios genes.

Proteína ID: Es una proteína de hélice-bucle-hélice (HLH) que puede formar heterodímeros con miembros de la familia básica de HLH de factores de transcripción, pueden inhibir la unión del ADN y la capacidad de activación transcripcional de las proteínas HLH básicas con las que interactúa. Esta proteína puede desempeñar un papel importante en el crecimiento y diferenciación celular.

Proteínas tirosina fosfatasas/Protein tyrosine phosphatases (PTP): Son un grupo de enzimas que eliminan los grupos fosfato de los residuos de tirosina fosforilados en las proteínas.

Proteína quinasa dependiente de AMPc (PKA): Es un conjunto de enzimas que catalizan la fosforilación de residuos de serina o treonina en las proteínas, siendo dependientes de AMP cíclico.

Proteína quinasa B (PKB): Grupo de enzimas que participan en varios procesos celulares; supervivencia, crecimiento, proliferación, migración, angiogénesis, metabolismo, resistencia al estrés, entre otros. Ayudan a transferir las señales en el interior de las células. Son un tipo de proteínas serina-treonina quinasas fosforiladas por PI3K, también llamadas Akt por ser el homólogo humano del oncogén viral v-Akt (retrovirus Akt 8), y están relacionadas con proteínas quinasas A (PKA) y C (PKC) en humanos.

Proteína quinasa de fosfatidilinositoltrifosfato/Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K): Es un conjunto de enzimas que tienen la capacidad de fosforilar el grupo hidroxilo de las moléculas de fosfatidilinositol en la posición 3' del anillo del inositol de las moléculas de fosfatidilinositol. Participan en muchas funciones celulares como el crecimiento, supervivencia, proliferación, movilidad y transporte.

Proteína RAS: Es una proteína G monomérica, una pequeña GTPasa, con actividad reguladora GTP-hidrolasa, son un conjunto de interruptores-reguladores moleculares muy importantes en una gran variedad de rutas de transmisión de señales celulares, claves de la señalización mitogénica y de la proliferación celular.

Prostaglandina E₂ (PGE₂): También conocida como dinoprostona, es una prostaglandina natural con propiedades oxitócicas, induce la contracción de la musculatura uterina, actúa como agente vasodilatador de vasos sanguíneos y como broncodilatador sobre la mucosa bronquial.

Prostaglandinas: Compuestos lipídicos derivados de los eicosanoides que son ácidos grasos de 20 carbonos y contienen un anillo ciclopentano y funcionan como mediadores celulares, con diferentes efectos a menudo contrapuestos.

Proteasas: También llamadas peptidasas las cuales son enzimas que utilizan una molécula de agua para catalizar la ruptura de enlaces peptídicos en las proteínas.

Pseudovirus: Es un virus modificado, para que no se pueda reproducir (no sea infeccioso), pero que genere proteínas a través de las cuales pueda unirse y entrar a las células, también tenga la capacidad de expresar una proteína reportera (fluorescente o bioluminiscente).

Psicoactivo: Sustancia química que al administrarse y tras alcanzar la circulación sistémica ejerce un efecto directo sobre el SNC modificando sus funciones. Estas sustancias son capaces de inhibir el dolor, mejorar el estado de ánimo o alterar las percepciones al modificar la actividad neuronal. El consumo de sustancias psicoactivas está documentado desde hace miles de años. Históricamente, las sustancias psicoactivas se han utilizado en la religión, medicina y socialmente.

Punitivo: Término que refiere o implica castigo.

Queratinocitos: Son células que contienen una proteína llamada queratina que promueve el crecimiento de las células epiteliales que revisten la superficie de estómago, intestinos, y la boca, también de la piel y predominan hasta en un 90% en la epidermis que es la capa más superficial de la piel.

Quimiotaxis: Mecanismo por el cual las células responden eficientemente y rápidamente a cambios en la composición química de su ambiente.

Quimioterapia: Es una terapia que consiste en la administración de varios fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar los tumores que produce el cáncer. Los medicamentos se denominan antineoplásicos o quimioterápicos y estos en general presentan varias reacciones secundarias.

Quinasa c-Jun N-terminal/ c-Jun N-terminal kinase (JNK): Son quinasas activadas por mitógenos (MAPK) que responden a estímulos de estrés, como citocinas, radiación ultravioleta, choque térmico y choque osmótico, y se encuentran implicadas tanto en el proceso de diferenciación de los linfocitos T y en procesos de apoptosis.

Quinasa regulada por señales extracelulares/Extracellular signal-regulated kinase (ERK): MAP quinasa, constituida por una serín treonín quinasa que es capaz de translocarse al núcleo para, allí, regular la transcripción modificando la actividad de proteínas (incluyendo factores de transcripción), modulando así la expresión de distintos genes.

Quinasa regulada por señales extracelulares 1 y 2/Extracellular signal-regulated kinase 1 / 2 (ERK1/2): ERK1 y ERK2, son proteínas serina/treonina quinasas relacionadas que participan en la cascada de transducción de señales Ras-Raf-MEK-ERK. Está cascada participa en una gran variedad de procesos celulares que incluyen la adhesión, migración, supervivencia, diferenciación, metabolismo, proliferación, ciclo celular y transcripción.

Quinasa regulada por señales extracelulares 5/Extracellular signal-regulated kinase 5 (ERK5): Es un miembro relativamente nuevo de la familia de las MAPKs, se regula de manera diferente que las otras MAPKs. La evidencia emergente sugiere el papel de la señalización de ERK5 en la promoción de la proliferación celular, la diferenciación, la supervivencia neuronal y la neuroprotección.

Raf: Son una familia de serina/treonina quinasas que están actualmente conservadas por la evolución, del mismo modo que las Ras, las Raf fueron descubiertas en forma de mutantes con capacidad de transformar las células oncogénicamente.

Reacción Adversa a Medicamentos: Es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva, no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades.

Receptor 5HT₃ de serotonina: Es un receptor ionotrópico que consiste en un canal de iones catión selectivo el cual tiene una estructura y funciones diferentes que los demás receptores dopaminérgicos, se encarga de mediar la despolarización neuronal y excitación dentro del sistema nervioso central y periférico.

Receptor acoplado a proteína G (APJ): Pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G, este receptor presenta una gran homología con el receptor de angiotensina II de tipo 1.

Receptor acoplado a proteína (Gi): Proteína transmembranal que unida a GTP inactiva al adenil ciclasa, disminuyendo indirectamente la cantidad de AMPc intracelular.

Receptor acoplado a proteína (Gq): Proteína transmembranal que unida a GTP activa a la PLC, aumentando la cantidad de DAG, IP₃ y Ca⁺⁺ intracelular.

Receptor acoplado a proteína (Gs): Proteína transmembranal que unida a GTP activa a la AC (adenil ciclasa) aumentando la cantidad de AMPc en el interior celular a partir de ATP.

Receptor dopaminérgico (D2): Son receptores acoplados a proteínas G y participan en varios procesos neuronales, tales como la motivación, el placer, la cognición, el aprendizaje y la memoria, el control motor, el reflejo de las náuseas y el vómito, el dolor, la señalización neuroendocrina y la inhibición de la prolactina.

Receptores de glutamato-NMDA (N-metil-D-aspartato): Son receptores ionotrópicos del glutamato, el cual tiene funciones en la neuroplasticidad, pero también en la excitotoxicidad, están involucrados en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia y función de la memoria.

Receptores huérfanos: Son los receptores cuyos agonistas naturales no se conocen.

Receptor ionotrópico/ionotropic receptor (IR): Son estructuras proteicas de la membrana plasmática neuronal que funcionan como canales iónicos específicos para determinados iones.

Receptor metabotrópico/metabotropic receptor (mR): Son receptores neuroquímicos, activándose a partir de la recepción con un ligando o neurotransmisor específico. Presentan una actuación relativamente lenta, ya que su activación no genera una apertura inmediata del canal si no que desencadena una serie de procesos dentro de la célula.

Renina (Angiotensinogenasa): Es una enzima secretada por las células del aparato yuxtglomerular del riñón, cataliza la conversión del angiotensinógeno en la angiotensina I, que a su vez por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), se convierte en angiotensina II cuyo efecto es la liberación de aldosterona por la glándula suprarrenal.

Resiniferatoxina (RTX): Sustancia química análogo de la capsaicina producida de forma natural por el cardón resinoso (*Euphorbia resinifera*) y *Euphorbia poissonii* que son plantas similares al cactus.

Resina: Sustancia orgánica de origen vegetal o artificial es transparente o translúcida, pastosa y pegajosa y se solidifica al contacto con el aire.

Reumatismo: Véase *también artritis reumatoide*.

SARS: El síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) es una forma grave de neumonía. La infección con el virus del SARS provoca una molestia respiratoria aguda (dificultad respiratoria intensa), y algunas veces la muerte.

SARS-Cov-2: Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo, virus perteneciente a la gran familia de coronavirus y que causa una enfermedad respiratoria llamada “enfermedad por coronavirus de 2019” (COVID-19).

Sativex®: Medicamento en presentación de solución para pulverización bucal que contiene compuestos de cannabis| Δ-9-THC y CBD en una proporción (1:1).

Serotonina: La 5-hidroxitriptamina (5-HT) o serotonina es un neurotransmisor que interviene en muchos procesos fisiológicos y se sintetiza a partir del aminoácido triptófano. Es producida por las plantas y animales.

Sésil: Término que expresa la falta de un órgano o pie que sirva de soporte, es utilizado en botánica.

Shc: Familia de proteínas que difieren en actividad y funciones subcelulares, p66 es la más larga y mientras que p52 y p46 vinculan el receptor tirosina quinasa activado, a la vía RAS. La proteína Shc también actúa como una proteína de andamiaje que se utiliza en los receptores de la superficie celular.

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): El síndrome de dificultad o distrés respiratorio agudo, es la expresión máxima del compromiso pulmonar en aquellos pacientes con neumonía causada por la enfermedad por coronavirus tipo 2 (COVID-19).

Síndrome de Guillain-Barré: Afección rara en la que el sistema inmunitario ataca a los nervios periféricos, puede producirse por una infección bacteriana o viral aguda.

Síndrome de Miller-Fisher: Es una variante de síndrome de Guillain-Barré, caracterizado por oftalmoplejía, arreflexia y ataxia, se asocia a infecciones respiratorias y digestivas.

Sinergismo: Es el fenómeno que ocurre cuando al combinar varias sustancias se suma su acción de cada una y se produce un efecto mayor al que se tiene de las sustancias por separado.

Sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS): Es un sistema hormonal que regula la presión sanguínea, el volumen extracelular corporal y el balance sodio potasio.

SOS: "Son of Sevenless". Conjunto de genes que codifican factores de intercambio de nucleótidos de guanina que actúan en la subfamilia Ras de pequeñas GTPasas.

Supra espinal: Es el área del tronco cerebral y comprende formación reticulada, materia gris periacueductal, núcleo del rafe magno y tálamo.

Sustancia blanca: Conjunto de axones neuronales, se encuentra en los tejidos más profundos del cerebro (subcorticales). Son extensiones de las células nerviosas.

Transactivación: Proceso mediante el cual la estimulación de un receptor acoplado a proteína G (GPCR), resulta en la activación de receptores con actividad intrínseca tirosina quinasa (RTK) en ausencia de un ligando para estos últimos.

Tricomas: Apéndices epidérmicos especializados, cuyas funciones se relacionan con la defensa contra herbívoros y diversos patógenos, así como con la fotoprotección.

Tromboxanos: Es una de las cuatro clases de eicosanoides cuya característica importante es que son moléculas muy reactivas derivadas del ácido araquidónico, las otras 3 clases son prostaglandinas, prostaciclina y leucotrienos.

Ubicuo: Que está presente en todas partes.

Vedas: Esta palabra es utilizada en la literatura para referirse a los cuatro textos antiguos de la India y su significado en sánscrito es conocimiento, el libro más antiguo es el Rig-veda el cual fue conformado en sánscrito en la mitad del II milenio a. C.

Vía nigroestriada: Esta vía junto con la mesolímbica, la mesocortical y tuberoinfundibular, conforman el sistema dopaminérgico, su función es la del transporte de dopamina en el cerebro, está relacionado con el control motor cuya principal función es la estimulación del movimiento intencional.

15. BIBLIOGRAFÍA

A

Abrahamov A, Abrahamov A & Mechoulam R. (1995). An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Sci.* 56(23-24): 2099- 2101.

Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME y Benowitz NL. (2011). Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 90(6): 845-849. doi: 10.1038/clpt.2011.188. Epub 2011 Nov 2.

Agrawal A & Lynskey MT. (2009). Candidate *Life* genes for cannabis use disorders: Findings, challenges and directions. *Addiction.* 104(4): 517-530. doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02504.x. Review.

Aly E & Masocha W. (2021). Targeting the endocannabinoid system for management of HIV-associated neuropathic pain: A systematic review. *IBRO. Neuroscience Reports.* 10: 109-118.

Ames FR & Cridland S. (1986). Anticonvulsant effect of cannabidiol. *S. Afr. Med. J.* 69(1):13.

Anderson DM, Rees DI, Sabia JJ & Safford S. (2021). Association of Marijuana Legalization With Marijuana Use Among US High School Students, 1993-2019. *JAMA Netw Open.* 4(9): e2124638. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.24638.

Anil SM, Shalev N, Vinayaka AC, Nadarajan S, Namdar D, Belausov E, Shoal I, Mani KA, Mechrez G & Koltai H. (2021). Cannabis compounds exhibit anti-inflammatory activity in vitro in COVID-19-related inflammation in lung epithelial cells and pro-inflammatory activity in macrophages. *Sci. Rep.* 11(1): 1462.

Argueta A, Zolla C & Mata S. (2009). Biblioteca Digital de la Medicina Tradicional Mexicana. Marihuana. <http://www.medicinatradicionalmexicana.unam.mx>.

Ashton CH, Holdcroft A, Mars S, Moffat AC, Pertwee RG & Wall P. (1997). *Therapeutic uses of cannabis*. Harwood Academic Publishers.

Atakan Z. Review (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. *Ther Adv Psychopharmacol.* 6(2): 240-253.

B

Bar-Sela G, Vorobeichik M, Drawsheh S, Omer A, Goldberg V & Muller E. (2013). The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2013. 510392. doi: 10.1155/2013/510392. Epub 2013 Jul 16.

Basavarajappa BS. (2007). Neuropharmacology of the endocannabinoid signaling system-molecular mechanisms, biological actions and synaptic plasticity. *Curr. Neuropharmacol.* 5(2): 80–95. doi: 10.2174/157015907780866910.

BBC MUNDO. (2015). La niña de 8 años que tiene permiso para usar marihuana en Mexico.

Beal JA, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF & Shepard KV. (1995). Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weightloss in patients with AIDS. *J. Pain Symp. Manag.* 10(2): 90-97.

Ben-Shabat S, Fride E, Sheskin T, Tamiri T, Rhee MH, Vogel Z, Bisogno T, De Petrocellis L, Di Marzo & Mechoulam R. (1998). An entourage effect: inactive endogenous fatty acid glycerol esters enhance 2-arachidonoyl-glycerol cannabinoid activity. *Eur. J. Pharmacol.* 353(1): 23-31.

Benito C, Núñez E, Pazos MR, Tolón RM & Romero J. (2007). The endocannabinoid system and Alzheimer's disease. *Mol. Neurobiol.* 36(1): 75-81.

Berrendero F, Sepe N, Ramos JA, Di Marzo V & Fernandez-Ruiz JJ. (1999). Analysis of cannabinoid receptor binding and mRNA expression and endogenous cannabinoid contents in the developing rat brain during late gestation and early postnatal period. *Synapse.* 33(3): 182-191.

Bisogno T, Berrendero F, Ambrosino G, Cebeira M, Ramos JA, Fernández Ruiz JJ & Di Marzo V. (1999). Brain regional distribución of endocannabinoids: implications for their biosíntesis ad biological function. *Biochem. Res. Commun.* 256(2): 378-381.

Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW & McCabe CS. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 45(1): 50-52. Epub 2005 Nov 9.

Blázquez C, Casanova ML, Planas A, Gómez Del Pulgar T, Villanueva C, Fernández-Aceñero MJ, Aragonés J, Huffman JW, Jorcano JL & Guzmán M. (2003). Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids. *FASEB J.* 17(3): 528-531. Epub 2003 Jan 2.

Blázquez C, Chiarlone A, Sagredo O, Aguado T, Pazos MR, Resel E, Palazuelos J, Julien B, Salazar M, Börner C, Benito C, Carrasco C, Diez-Zaera M, Paoletti P, Díaz-Hernández M, Ruiz C, Sendtner M, Lucas JJ, de Yébenes JG, Marsicano G, Monory K, Lutz B, Romero J, Alberch J, Ginés S, Kraus J, Fernández-Ruiz J, Galve-Roperh I & Guzmán M. (2011). Loss of striatal type 1 cannabinoid receptors is a key pathogenic factor in Huntington's disease. *Brain.* 134(1): 119-136. doi: 10.1093/brain/awq278. Epub 2010 Oct 7.

Blázquez C1, González-Feria L, Alvarez L, Haro A, Casanova ML & Guzmán M. (2004). Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas. *Cancer Res.* 64(16): 5616-5623.

Blázquez C, Salazar M, Carracedo A, Lorente M, Egia A, González-Feria L, Haro A, Velasco G & Guzmán M. (2008). Cannabinoids inhibit glioma cell invasion by down-regulating matrix metal- loproteinase-2 expression. *Cancer Res.* 68(6): 1944-1951. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5176.

Bockaert J. & Pin JP. (1999). Molecular tinkering of GPCR. *EMBO J.* 18: 1723-29.

Bobes GJ & Calafat FA. (2000). Monografía Cannabis. *Adicciones.* 12(2): 2.

Bosier B, Muccioli GG, Hermans E & Lambert DM. (2010). Functionally selective cannabinoid receptor signalling: therapeutic implications and opportunities. *Biochem Pharmacol.* 80(1): 1-10 doi: 10.1016/j.bcp.2010.02.013. Epub 2010 Mar 3.

Breemen RB, Muchiri RN, Bates TA, Weinstein JB, Leier HC, Farley E & Tafesse FG. (2022). Cannabinoids Block Cellular Entry of SARS-CoV-2 and the Emerging Variants. *J. Nat. Prod.* 85(1): 176-184.

British National Formulary. (1997). *British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*. Wallingford, UK. The British Medical Association and the Pharmaceutical Press.

Bruera E & Newmann CM. (1998). The use of psychotropics in symptom management in advanced cancer. *Psychooncology.* 7(4): 346-358.

Buchwald A, Browne CE, Wu WM, Ji F & Bodor N. (2000). Soft cannabinoid analogues as potential anti-glaucoma agents. *Pharmazie.* 55(3): 196-201.

Burstein S, Levin E & Varanelli C. (1973). Prostaglandins and cannabis. Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochem. Pharmacol.* 22(22): 2906-2910.

C

Callado LF, Meana JJ, Grau L & Gonzalvo B. (2011). *Cannabis. En: Manual de Trastornos adictivos*. Madrid, España. Enfoque Editorial.

Callaway JC. (2004). Hempseed as a nutritional resource: An overview. *Euphytica.* 140, 65-72.

Campbell F, Tramer MR & Reynolds DJ. (2001). Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Bri. Med. J.* 323(7303): 13-16.

Carey LM, Gutierrez T, Deng L, Lee W-H, Mackie K & Hohmann AG. (2017). Inflammatory and Neurophatic Nociception is Preserved in GPR55 Knockout Mice. *Sci. Rep.* 7(1):944.

Carlisle SJ, Marciano-Cabral F, Staab A, Ludwick C & Cabral GA. (2002). Differential expression of the CB2 cannabinoid receptor by rodent macrophages and macrophage-like cells in relation to cell activation. *Int. Immunopharmacol.* 2(1): 69-82.

Castany S, Carcolé M, Leánez S & Pol O. (2016). The role of carbon monoxide on the anti-nociceptive effects and expression of cannabinoid 2 receptors during painful diabetic neuropathy in mice. *Psychopharmacol. (Berl).* 233(11): 2209-2219. doi: 10.1007/s00213-016-4271-4. Epub 2016 Mar 29.

Castillo PE, Younts TJ, Chavez AE & Hashimoto-dani Y. (2012). Endocannabinoid signaling and synaptic function. *Neuron.* 76: 70–81. [CrossRef] [PubMed].

Chagas MH, Eckeli AL, Zuardi AW, Pena-Pereira MA, Sobreira-Neto MA, Sobreira ET, Camilo MR, Bergamaschi MM, Schenck CH, Hallak JE, Tumas V & Crippa JA. (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. Pharmacol. Ther.* 39(5): 564-566.

- Childers SR, Pacheco MA, Bennett BA, Edwards TA, Hampson RE & Deadwyler SA. (1993). Cannabinoid receptors: G-protein-mediated signal transduction mechanisms, *Biochem. Soc. Symp.* 59: 27-50.
- Christie MJ & Mallet C. (2009). Endocannabinoids can open the pain gate. *Sci. Signal.* 2(88): 57.
- Chopra I C & Chopra RW. (1957). The use of cannabis drugs in india. *Bull. Narc.* 9: 4-29.
- Clayton N, Marshall FH, Bountra C & O'Shaughnessy CT. (2002). CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain.* 96(3): 253-260.
- Cohen P. (2002): Protein kinases - the major drug targets of the twenty-first century? *Nat. Rev. Drug. Discov.* 1: 309-15.
- Colombo G, Agabio R, Diaz G, Lobina C, Reali R & Gessa GL. (1998). Appetite supresión and weight loss after the cannabinoid antagonist SR141716A. *Life Sci.* 63: L113-L117.
- Conabio. (2014). Ficha informativa. *Cannabis sativa L.* (Cannabaceae). Marihuana, cáñamo. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>.
- Condie R, Herring A, Koh WS, Lee M & Kaminski NE. (1996). Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the murine T-cell line, EL4.IL-2. *J. Biol. Chem.* 271: 13175-13183.
- Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K & Schram K. (1991). Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40(3): 701-708.
- Consroe P, Musty R, Tillery W & Pertwee RG. (1996). The perceived effects of cannabis smoking in patients with multiple sclerosis. *Eur. Neurol.* 38(1): 44-48.
- Costa B, Trovato AE, Comelli F, Giagnoni G & Colleoni M. (2007). The non-psychoactive cannabis constituent cannabidiol is an orally effective therapeutic agent in rat chronic inflammatory and neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 556(1-3): 75-83. Epub 2006 Nov 10.
- Cota D, Marsicano G, Tschöp M, Grübler Y, Flachskamm C, Schubert M, Auer D, Yassouridis A, Thöne-Reineke C, Ortmann S, Tomassoni F, Cervino C, Nisoli E, Linthorst AC, Pasquali R, Lutz B, Stalla GK & Pagotto U. (2003). The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J. Clin. Invest.* 112(3): 423-431.
- Crespo P, Xu N, Simonds WF & Gudkind JS. (1994). Ras-depedent activation of MAP kinase pathway mediated by G-protein beta gamma subunits. *Nature.* 369(6479): 418-420.
- Crowe MS, Nass SR, Gabella KM & Kinsey SG. (2014). The endocannabinoid system modulates stress, emotionality, and inflammation. *Brain Behav. Immun.* 42: 1-5. doi: 10.1016/j.bbi.2014.06.007.

Cuadrado A & Nebreda AR. (2010). Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem. J.* 429: 403-417. doi: 10.1042/BJ20100323.

Cunha JM, Carlini EA, Pereira E, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N & Mechoulam R. (1980). Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacol.* 21(3): 175-185.

Curtis A & Rickards HJ. (2006). Nabilone could treat chorea and irritability in Huntington's disease. *J. Neuropsychiatry. Clin. Neurosci.* 18(4): 553-554.

D

Dariš B, Verboten MT, Knez Ž & Ferk P. (2019). Cannabinoides en el tratamiento del cáncer: potencial terapéutico y legislación. *Bosn. J. Basic. Med. Sci.* 19: 14–23.

Darmani NA, Chebolu S, Zhong W, Trinh C, McClanahan B & Brar RS. (2014). Additive antiemetic efficacy of low-doses of the cannabinoid CB₁ receptor agonist Δ(9)-THC with ultralow-doses of the vanilloid TRPV1 receptor agonist resiniferatoxin in the least shrew (*Cryptotis parva*). *Eur. J. Pharmacol.* 722: 147-155. doi:10.1016/j.ejphar.2013.08.051. Epub 2013 Oct 22.

De La Fuente JR, Álvarez D, Rodríguez R, Ramos L, García OP, Mesa F, Zabicky G & Melgar M. (2015). *Marihuana y salud*. Fondo De Cultura Económica, Academia Nacional De Medicina.

Deadwyler SA, Hampson RE & Childers SR. (Ed). (1995). Functional significance of cannabinoid receptors in brain. London. Academic Press.

Derkinderen P, Ledent C, Parmentier M & Girault JA. (2001). Cannabinoids activate p38 mitogen-activated protein kinases through CB₁ receptors in hippocampus. *J. Neurochem.* 77(3): 957-960.

Deutsch DG, Goligorsky MS, Schmid PG, Krebsbach RJ, Schmid RJ, Das SK, Dey SK, Arreaza, Thorup C, Stefano G & Moore LC. (1997). Production and physiological actions of anandamide in the vasculature of the rat kidney. *J. Clin. Invest.* 100: 1538-1546.

Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, Melvin LS & Howlett AC. (1988). Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol. Pharmacol.* 34: 605-613.

Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A & Mechoulam R. (1992). Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 258: 1946–1949. [CrossRef] [PubMed].

Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Thiele EA & Wright S. (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 376: 2011-2020.

Dewey WL. (1976). Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38: 151-178.

Di Carlo G & Izzo AA. (2003). Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 12(1): 39-49.

Di Marzo, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Bátkai S, Járαι Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T & Kunos G. (2001). Leptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food. *Nature*. 410: 822-25.

Di Marzo V, Griffin G, De Petrocellis L, Brandi I, Bisogno T, Williams W, Grier MC, Kulasegram S, Mahadevan A, Razdan RK & Martin BR. (2002). A Structure/Activity relationship study on Arvanil, an endocannabinoid and vanilloid hybrid. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 300(3): 984-991.

Diario Oficial de la Federación (2009). Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, del Código Penal Federal y del Código Federal de Procedimientos Penales. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5106093&fecha=20/08/2009.

Díaz I. (2002). *Mecanismo de transducción de señal de los cannabinoides*. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (SEIC).

Donoghue K, Doody GA, Murray RM, Jones PB, Morgan C, Dazzan P, Hart J, Mazoncini R & Maccabe JH. (2014). Cannabis use, gender and age of onset of schizophrenia. *Psychiatry. Res.* 215: 528-532.

Dorr M & Steinberg H. (1976). Effects of delta9-tetrahydrocannabinol on social behaviour in mice: comparison between two vehicles. *Psychopharmacology*. 47: 87–91. doi: 10.1007/BF00428707.

Downward J. (2000). The ins and outs of signalling. *Nature*. 411: 759-62.

Duke, JA. (Ed). (1983). *Handbook of energy crops*. United States. Purdue University.

Duran M, Laporte JR & Capellà D. (2004). Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med. Clin.* 122: 390-8.

E

Elsohly MA & Slade D. (2005). Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci.* 78:539-548.

ElSohly MA, Ross SA, Mehmedic Z, Arafat R, Yi B & Banahan BF. (2000). Potency trends of delta-9-THC and other cannabinoids in confiscated marijuana from 1980-1997. *J. Forensic. Sci.* 45(1): 24-30.

Esposito G, Scuderi C, Savani C, Steardo L Jr, De Filippis D, Cottone P, Iuvone T, Cuomo V & Steardo L. (2007). Cannabidiol in vivo blunts beta-amyloid induced neuroinflammation by suppressing IL-1beta and iNOS expression. *Br. J. Pharmacol.* 151: 1272- 1279.

Evans FJ. (1991). Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med.* 57 (7): S60-S77.

Evans FJ. (1997). The medicinal chemistry of cannabis: O'Shaughnessy's Legacy. *Pharmaceut. Sci.* 3: 533-537.

Evans WC. (2009). *Pharmacognosy*. Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto. Saunder Elsevier.

F

- Felder CC & Glass M. (1998). Cannabinoid receptors and their endogenous agonists. *Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* 38: 179-200.
- Fernández-Espejo E. (2004). Pathogenesis of Parkinson's disease: prospects of neuroprotective and restorative therapies. *Mol. Neurobiol.* 29: 15-30.
- Fernandez-Ruiz J, Lastres-Becker I, Cabranes A & De Lago E. (Ed). (2003). Utilidad de los cannabinoides en la patología motora. Madrid. En Actualización de los conocimientos acerca del uso terapéutico de los cannabinoides.
- Fernández-Ruiz J, Gómez M, Hernández M, De Miguel R & Ramos JA. (2004). Cannabinoids and Gene Expression During Brain Development. *Neurotox. Res.* 6:1-14.
- Ferriman A. (1993). Marihuana: The best medicine? The Times 4th May. Fibras Naturales. (2009). Cáñamo. <http://www.naturalfibras2009.org/es/fibras/canamo.html>.
- Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N & Stefano GB. (1999). Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 157(1): 23-34.
- Florek-Luszczki M, Zagaja M & Luszczki JJ. (2015). Influence of arachidonyl-2'-chloroethylamide, a selective cannabinoid CB1 receptor agonist, on the anticonvulsant and acute side-effect potentials of clobazam, lacosamide, and pregabalin in the maximal electroshock-induced seizure model and chimney test in mice. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 29(4): 382-393. doi: 10.1111/fcp.12123. Epub 2015 May 1.
- Flores-Sánchez I & Verpoorte R. (2008). Secondary metabolism in Cannabis. *Phytochem. Rev.* 7(3): 615-639.
- Formukong EA, Evans AT & Evans FJ. (1988). Analgesic and antiinflammatory activity of constituents of Cannabis sativa L. *Inflammation.* 12(4): 361-371.
- Formukong EA, Evans AT & Evans FJ. (1989). The medicinal use of cannabis and its constituents. *Phytother. Res.* 3: 219-231.
- Freund TF, Katona I & Piomelli D. (2003). Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev.* 83:1017-66.
- Fride E. (2004). The endocannabinoid-CB1 receptor system in preand postnatal life. *Eur J. Pharmacol.* 500: 289-97.
- Fride E, Bregman T & Kirkham TC. (2005). Endocannabinoids and food intake: Newborn suckling and appetite regulation in adulthood. *Exp. Biol. Med.* 230:225-34.
- Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodríguez De Fonseca F, Rosengarh A, Luecke H, Di Giacomo B, Tarzia G & Piomelli D. (2003). Oleyethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature.* 425(6953): 90-93.
- Fundación CANNA. (2019). Investigación científica y análisis de Cannabis. <https://www.fundacion-canna.es/el-sistema-endocannabinoide-figura-2>.

G

Galve-Roperh I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M & Guzmán M. (2000). Anti-tumoral action of cannabinoids: involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nat. Med.* 6: 313-319.

Gaoni Y & Mechoulam R. (1964). Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1646–1647. [CrossRef].

García JA. (2011). Receptores acoplados a proteínas G y su desensibilización. *Rev. Odont.* 15 (4).

Garcia DE, Brown S, Hille B. & Mackie K. (1998). Protein kinase C disrupts cannabinoid actions by phosphorylation of the CB1 cannabinoid receptor. *J. Neurosci.* 18: 2834-2841.

Gavva NR, Treanor JJ, Garami A, Fang L, Surapaneni S, Akrami A, Alvarez F, Bak A, Darling M, Gore A, Jang GR, Kessler JP, Ni L, Norman MH, Palluconi G, Rose MJ, Salfi M, Tan E, Romanovsky AA, Banfield C & Davar G. (2008). Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain* 136 (1-2): 202-210. PMID 18337008. doi:10.1016/j.pain.2008.01.024.

Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL & Thiele EA. (2015). Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 65(8): 1246-51. doi: 10.1111/epi.13060. Epub 2015 Jun 26.

Genaro K, Fabris D, Arantes ALF, Zuardi AW, Crippa JAS & Prado WA. (2017). Cannabidiol Is a Potential Therapeutic for the Affective-Motivational Dimension of Incision Pain in Rats. *Front. Pharmacol.* 8: 391. doi: 10.3389/fphar.2017.00391. eCollection 2017.

Ginés J & Sánchez A. (2000). Antieméticos y quimioterapia: evolución histórica y estudio comparativo de los antagonistas de la serotonina. Recomendaciones actuales. *Farm. Hosp.* 24(4): 177-276.

Glass M, Faull RL & Dragunow M. (1993). Loss of cannabinoid receptors in the substantia nigra in Huntington's disease. *Neuroscience.* 56: 523-527.

Gonzalez-Mariscal I, Krzysik-Walker SM, Doyle ME, Liu QR, Cimbri R, Calvo SSC, Ghosh S, Ciesla L, Moaddel R & Carlson OD. (2016). Human CB1 receptor isoforms, present in hepatocytes and β -cells, are involved in regulating metabolism. *Sci. Rep.* 6, 33302. [CrossRef] [PubMed].

Grassin-Delye S, Naline E, Buenestado A, Faisy C, Alvarez JC, Salvator H, Abrial C, Advenier C, Zemoura L & Devillier P. (2014). Cannabinoids inhibit cholinergic contraction in human airways through prejunctional CB1 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 171(11): 2767-77. doi: 10.1111/bph.12597.

Grinspoon L & Bakalar JB. (1998). The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: Anecdotal evidence and the need for clinical research. *J. Psychoact. Drugs.* 30: 171- 177.

Grundy RI, Rabuffetti M / Beltramo M. (2001). Cannabinoids and neuroprotection. *Mol. Neurobiol.* 24 :29-51.

Gutkind JS. (2000). Regulation of mitogen-activated protein kinase signaling networks by G protein-coupled receptors. *Sci. STKE*. 2000: RE1.

Guzmán M. (2003). Neurons on cannabinoids: dead or alive? *Br. J. Pharmacol.* 140: 439-440.

Guzmán M & Galve-Roperh I. (2009). Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. *Monografías de la Real Academia de Farmacia*. 177-193.

Guzmán M, Sánchez C y Galve-Roperh I. (2002). Cannabinoids and cell fate. *Pharm. Ther.* 95: 175-84.

GW pharmaceuticals. (2019). GW Pharmaceuticals receives positive NICE recommendation for EPIDYOLEX® (cannabidiol) oral solution for the treatment of seizures in patients with two rare, severe forms of childhood-onset epilepsy. <http://ir.gwpharm.com/news-releases/news-release-details/gw-pharmaceuticals-receives-positive-nice-recommendation>.

H

Hall W & Degenhardt L. (2009). Adverse health effects on non-medical cannabis use. *Lancet*. 374: 1383-1391.

Hazekamp A, Grotenhermen F. (2010). Review on Clinical Studies with Cannabis and Cannabinoids 2005-2009. *Cannabinoids*. 5(1): 1-21.

Hepler RS, Frank IM & Petrus R. (Ed). (1976). Ocular effects of marijuana smoking. In: *The Pharmacology of Marijuana*. New York. Vol. 1 (ed MC Braude, S Szara) Raven Press.

Herkenham M, Lynn AB, de Costa BR & Richfield EK. (1991). Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat brain. *Brain Res*. 547:267-274.

Hernandez SL, Sheyner I, Stover KT & Stewart JT. (2015). Dronabinol treatment of refractory nausea and vomiting related to peritoneal carcinomatosis. *Am. J. Hosp. Palliat. Care*. 32(1): 5-7. doi: 10.1177/1049909113504240. Epub 2013 Sep 19.

Hiles ID, Otsu M, Volinia S, Fry MJ, Gout I, Dhand R, Panayotou G, Ruiz-Larrea F, Thompson A, Totty NF, Hsuan JJ, Courneidge SA, Parker PJ & Waterfiel MD. (1992). Phosphatidylinositol 3-kinase: structure and expression of the 110 kd catalytic subunit. *Cell*. 70(3): 419-29.

Hollister LE. (1986). Health aspects of cannabis. *Pharmacol. Rev.* 38: 1-20.

Holloman BL, Nagarkatti M & Nagarkatti P. (2021). Epigenetic Regulation of Cannabinoid-Mediated Attenuation of Inflammation and Its Impact on the Use of Cannabinoids to Treat Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 22(14): 7302.

Hopkins AL & Groom CR. (2002). The druggable genome. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 1: 727-30.

Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felder CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R & Pertwee RG. (2002). International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews*. 54(2): 161-202.

Hui-Lin L. (1974). The origin and use of cannabis in Eastern Asia linguistic-cultural implications. *Econo Bot.* 28(3): 293-301.

HUNTER T. (1997). Oncoprotein networks. *Cell*, 88: 333-46.

I

Irbbarcelona. (2017). Un pequeño grupo de neuronas modula la cantidad de insulina que el páncreas debe liberar. <http://www.irbbarcelona.org/es/news/un-pequeno-grupo-de-neuronas-modula-la-cantidad-de-insulina-que-el-pancreas-debe-liberar>.

Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, Varga K, Abood ME & Kunos G. (1996). Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br. J. Pharmacol.* 118: 2023- 2028.

J

Jadoon KA, Ratcliffe SH, Barrett DA, Thomas EL, Stott C, Bell JD, O'Sullivan SE & Tan GD. (2016). Efficacy and Safety of Cannabidiol and Tetrahydrocannabivarin on Glycemic and Lipid Parameters in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Pilot Study. *Diabetes Care.* 39(10):1777-86. doi: 10.2337/dc16-0650.

James T. (1993). Breaking the law to beat MS. *The Yorkshire Post*, 27th September.

Jarai Z, Wagner JA, Goparaju SK, Wang L, Razdan RK, Sugiura T, Zimmer AM, Bonner TI, Zimmer A & Kunos G. (2000). Cardiovascular effects of 2-arachidonoyl glycerol in anesthetized mice. *Hypertension.* 35(2): 679- 684.

Jiang W, Zhang Y, Xiao L, Van Cleemput J, Ji SP, Bai G & Zhang X. (2005). Cannabinoids promote embryonic and adult hippocampus neurogenesis and produce anxiolytic- and antidepressant-like effects. *J. Clin. Invest.* 115(11): 3104-3116. Epub 2005 Oct 13.

Jordan JD, Landau EM & Iyengar R. (2000). Signaling networks: the origins of cellular multitasking. *Cell.* 103: 193-200.

Jordan K, Grothey A, Kegel T, Fibich C & Schöbert C. (2005). Antiemetic efficacy of an oral suspension of granisetron plus dexametasone and influence of quality of life on risk for nausea and vomiting. *Onkologie.* 28(2): 88-92.

Joyeux M, Arnaud C, Godin-Ribuot D, Demenge P, Lamontagne D & Ribuo C. (2002). Endocannabinoids are implicated in the infarct size-reducing effect conferred by heat stress preconditioning in isolated rat hearts. *Cardiovasc. Res.* 55(3): 619-625.

K

Kabelic J, Krejci S & Santavy F. (1960). Cannabis as a medicament. *Bull. Narc.* 12: 5-14.

Kano M, Ohn-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M & Watanabe M. (2009). Endocannabinoid-mediated control of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 89: 309–380. [CrossRef] [PubMed].

Kathmann M, Bauer U, Schlicker E & Gothert M. (1999). Cannabinoid CB1 receptor-mediated inhibition of NMDA- and kainate-stimulated noradrenaline and

dopamine release in the brain. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 359: 466-470.

Katona I & Freund TF. (2008). Endocannabinoid signaling as a synaptic circuit breaker in neurological disease. *Nat. Med.* 14: 923–930.

Kavia RBC, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG & Fowler CJ. (2010). Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16(11): 1349-1359.

Kenyon J, Liu W & Dalgleish A. (2018). Informe de respuestas clínicas objetivas de pacientes con cáncer al cannabidiol sintético de grado farmacéutico. *Anticancer. Res.* 38: 5831–5835.

Khan MI, Soboci AA, Szczylik C, Czarnecka AM, Król M & Botta B. (2016). Los aspectos terapéuticos del sistema endocannabinoide (ECS) para el cáncer y su desarrollo: de la naturaleza al laboratorio. *Curr. Pharm. Des.* 22: 1756–1766.

Khodadadi H, Salles E, Jarrahi A, Chibane F, Costigliola V, Yu J, Vaibhav K, Hess D, Dhandapani K & Baban B. (2020). Cannabidiol Modulates Cytokine Storm in Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Simulated Viral Infection Using Synthetic RNA. *Cannabis and Cannabinoid Res.* 5(3): 197-201.

Klein TW. (2005). Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics. *Nature Rev.* 5: 400-11.

Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L & Friedman H. (2003). The cannabinoid system and immune modulation. *J. Leukoc. Biol.* 74(4): 486-96.

Koch M, Varela L, Kim JG, Kim JD, Hernández-Nuño F, Simonds SE, Castorena CM, Vianna CR, Elmquist JK, Morozov YM, Rakic P, Bechmann I, Cowley MA, Szigeti-Buck K, Dietrich MO, Gao XB, Diano S & Horvath TL. (2015). Hypothalamic POMC neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature.* 519(7541): 45-50. doi: 10.1038/nature14260. Epub 2015 Feb 18.

Koehler B. (1946). Hemp seed treatments in relation to different dosages and conditions of storage. *Phytopathology.* 36: 937-942.

Kokona D, Georgiou P, Kounenidakis M, Kiagiadaki F & Thermos K. (2016). Endogenous and Synthetic Cannabinoids as Therapeutics in Retinal Disease. *Neural Plast.* 2016. ID. 8373020. doi.org/10.1155/2016/8373020.

Kovalchuk A, Wang B, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytsky S, Kovalchuk I & Kovalchuk O. (2021). Fighting the storm: could novel anti-TNF α and anti-IL-6 *C. sativa* cultivars tame cytokine storm in COVID-19? *Aging.* 13(2): 1571–1590.

L

Lake KD, Compton DR, Varga K, Martin BR & Kunos G. (1997). Cannabinoid induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 281(3): 1030-1037.

- Larrinaga G & Vergel S. (2001). Neurobiology of drug abuse: Cannabis. *Osasunaz. 4*: 177-196.
- Laskowska R. (1961) Influence of the age of pollen and stigmas on sex determination in hemp. *Nature 192*: 147-148.
- Lastres-Becker I, Molina-Holgado F, Ramos JA, Mechoulam R & Fernández-Ruiz J. (2005). Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis. 19*: 96-107.
- Lastres-Becker I, Fezza F, Cebeira M, Bisogno T, Ramos JA, Milone A, Fernandez-Ruiz J & Di Marzo V. (2001). Changes in endocannabinoid transmission in the basal ganglia in a rat model of Huntington's disease. *Neuroreport. 12*(10): 2125-2129.
- Lee M, Yang KH & Kaminski NE. (1995). Effects of putative cannabinoid receptor ligands, anandamide and 2-arachidonyl-glycerol, on immune function in B6C3F1 mouse splenocytes. *J. Pharm. Exp. Ther. 275*: 529-536.
- Lehmann C, Fisher NB, Tugwell B, Szczesniak A, Kelly M & Zhou J. (2016). Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes. *Clin. Hemorheol. Microcirc. 64*(4): 655-662. doi: 10.3233/CH-168021.
- Leocani L, Nuara A, Houdayer E, Schiavetti I, Del Carro U, Amadio S, Straffi L, Rossi P, Martinelli V, Vila C, Sormani MP & Comi G. (2015). Sativex(®) and clinical-neurophysiological measures of spasticity in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. 262*(11): 2520-2527.
- Li F, Zhang J, Lin M, Su X, Li C y Wang H. (2019). Terpenos antiinflamatorios de *Schefflera Rubriflora* CJ Tseng & G. Hoo con sus actividades inhibidoras de TNF- α e IL-6. *Phytochemistry. 163*: 23–32. doi: 10.1016 / J. phytochem.2019.03.021.
- Li J, Daughters RS, Bullis C, Bengiamin R, Stucky MW, Brennan J & Simone DA. (1999). The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain 81*: 25-33.
- Lichtman AH & Martin BR. (1991). Spinal and supraspinal components of cannabinoid-induced antinociception. *J. Pharmacol. Exp. Ther. 258*(2): 517- 523.
- Liu, QR, Pan CH, Hishimoto A, Li CY, Xi ZX, Llorente-Berzal A, Viveros M.P, Ishiguro H, Arinami T, Onaivi ES & Uhl GR. (2009). Species differences in cannabinoid receptor 2 (CNR2 gene): Identification of novel human and rodent CB2 isoforms, differential tissue expression and regulation by cannabinoid receptor ligands. *Genes Brain Behav. 8*: 519–530. [CrossRef] [PubMed].
- Lobo AO. (1998). Cannabis ¿medicina o droga? *Psiquiat. Publica. 10*(6): 68-72.
- Lucas P, Walsh Z, Hendricks PS, Boyd S & Milloy MJ. (2021). Self-reported reductions in tobacco and nicotine use following medical cannabis initiation: Results from a cross-sectional survey of authorized medical cannabis patients in Canada. *J. Subst. Abuse Treat. 130*.

M

- Macarrone M, Bari M, Lorenzon T, Bisogno T, DiMarzo V & Finazzi-Agro A. (2000). Anandamide uptake by human endothelial cells and its regulation by nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 275 (18): 13484-13492.
- McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A & Desprez PY. (2007). Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 6(11): 2921-2927.
- Mackie K & Hille B. (1992). Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 89: 3825-3829.
- Mahmud A, Gallant S, Sedki F, D'Cunha T & Shalev U. (2016). Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats. *J. Psychopharmacol.* 31: 96–104.
- Malan TP, Ibrahim MM, Lai J, Vanderah TW, Makriyannis A & Porreca F. (2003). CB2 cannabinoid receptor agonists: pain relief without psychoactive effects? *Curr. Opin. Pharmacol.* 3(1): 62-7.
- Malik Z, Baik D & Schey R. (2015). The role of cannabinoids in regulation of nausea and vomiting, and visceral pain. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 17(2): 429. doi: 10.1007/s11894-015-0429-1. Review.
- Mangieri RA. (2008). Animal research highlights a therapeutic potential of cannabinoids for the treatment of depression. Department of Pharmacology, The University of Texas at Austin, Austin, TX 78712, USA. *Cannabinoids.* 3(2): 4-7.
- Marinelli L, Mori L, Canneva S, Colombano F, Currà A, Fattapposta F, Bandini F, Capello E, Abbruzzese G & Trompetto C. (2016). The effect of cannabinoids on the stretch reflex in multiple sclerosis spasticity. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 31(4): 232-239.
- Marsicano G, Moosmann B, Hermann H, Lutz B & Behl C (2002). Neuroprotective properties of cannabinoids against oxidative stress: role of the cannabinoid receptor CB1. *J. Neurochem.* 80(3): 448-456.
- Marquéz L, Suárez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F & Andreu M. (2009). Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One.* 4(9): e6893. doi: 10.1371/journal.pone.0006893.
- Martin BR, Mechoulam R & Razdan RK. (1999). Discovery and characterization of endogenous cannabinoids. *Life Sci.* 65(6/7): 573-595, 1999.
- Martínez OJA, Fernández LD, Bonet SB, Lizasoain HI & Romero PJ. (2005). The cannabinoid system and its importance in the perinatal period]. *An. Pediatr. (Barc).* 63(5): 433-40. doi: 10.1157/13080409.
- Martyn CN, Illis LS & Thom J. (1995). Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet.* 345: 579.

- Massa F, Marsicano G, Hermann H, Cannich A, Monory K, Cravatt BF, Ferri GL, Sibaev A, Storr M & Lutz B. (2004). The endogenous cannabinoid system protects against colonic inflammation. *J. Clin. Invest.* 113(8): 1202-1209.
- Mattes RD, Engelman K, Shaw LM & Elsony MA. (1994). Cannabinoids and appetite stimulation. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 49: 187-195.
- Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC & Bonner TI. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 346: 561–564. doi: 10.1038/346561a0.
- Maurer M, Henn V, Dittrich A & Hofmann A. (1990). Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur. Arch. Psychiatr. and Clin. Neurosci.* 240: 1-4.
- Mc Partland JM & Mediavilla V. (2002). *Noncannabinoid components. Cannabis and cannabinoids: pharmacology, toxicology and therapeutic potential.* New York: The Haworth Integrative Healing Press.
- Mccormick F. (1999). Signalling networks that cause cancer. *Trends Cell Biol.* 9: M53-6.
- Mccudden CR, Hains MD, Kimple RJ, Siderovski DP & Willard FS. (2005). G-protein signaling: back to the future. *Cell. Mol. Life Sci.* 62: 551-77.
- Mecha M, Torrao AS, Mestre L, Carrillo-Salinas FJ, Mechoulam R & Guaza C. (2012). Cannabidiol protects oligodendrocyte progenitor cells from inflammation-induced apoptosis by attenuating endoplasmic reticulum stress. *Cell Death Dis.* 3: e331. doi: 10.1038/cddis.2012.71.
- Mechoulam R, Benshabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, Gopher A, Almog S, Martin BR & Compton DR (1995). Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem. Pharmacol.* 50: 83–90. [CrossRef].
- Mechoulam R & Lichtman AH. Stout guards of the central nervous system. *Science.* 302: 65-6.
- Medicalmarijuanainc, (2017). Company. <https://www.medicalmarijuanainc.com/>.
- Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL & Gelbart SS. (1980). Effect of marijuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology.* 87: 222-228.
- Miczek KA. (1978). delta9-tetrahydrocannabinol: antiaggressive effects in mice, rats, and squirrel monkeys. *Science.* 199: 1459–1461. doi: 10.1126/science.415367.
- Morena M, Patel S, Bains JS & Hill, M. N. (2016). Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology.* 41: 80–102. doi: 10.1038/npp.2015.166.
- Moreno-Martet M, Feliú A, Espejo-Porras F, Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Fernández-Ruiz J, Guaza C & de Lago E. (2015). The disease-modifying effects of a Sativex-like combination of phytocannabinoids in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis are preferentially due to $\Delta 9$ -tetrahydrocannabinol acting through

CB1 receptors. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 4(6): 505-511. doi: 10.1016/j.msard.2015.08.001. Epub 2015 Aug 5.

Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV & Kamboj SK. (2013). Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* 38: 2433–2436.

Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, Mitton S, Orchard T, Rutter M, Younge L, Lees C, Ho GT, Satsangi J, Bloom S & IBD Section of the British Society of Gastroenterology. (2011). Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 60(5): 571-607.

Müller-Vahl KR. (2009). Tourette's syndrome. *Current Topics in Behavioural Neuroscience.* 1: 397-410.

Müller-Vahl KR. (2013). Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behavioural Neurology.* 27(1): 119-124.

Müller-Vahl KR, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Emrich HM & Schneider U. (2001). Influence of treatment of Tourette syndrome with delta9-tetrahydrocannabinol (delta9-THC) on neuropsychological performance. *Pharmacopsychiatry.* 34 (1): 19-24.

Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U & Emrich HM. (1998). Cannabinoids: possible role in patho-physiology and therapy of Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Psychiatr. Scand.* 98: 502-506.

Müller-Vahl KR, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Emrich HM & Schneider U. (2003). Treatment of Tourette syndrome with delta-9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC): no influence on neuropsychological performance. *Neuropsychopharmacology.* 28(2): 384-388.

Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T & Emrich H. (2003). Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *J. Clin. Psychiatry.* 64(4): 459-465.

Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jöbges M, Kolbe H, Daldrup T & Emrich HM. (2002). Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry.* 35(2): 57-61.

Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL & Carchman RA. (1975). Antineoplastic activity of cannabinoids. *J. Natl. Cancer Inst.* 55: 597- 602.

Munro S, Thomas KL & Abu-Shaar M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 365: 61–65. [CrossRef] [PubMed].

Murataeva N, Straiker A & Mackie K. (2014). Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *Br. J. Pharmacol.* 171: 1379–1391. [CrossRef] [PubMed].

Murphy L & Bartke A. (1992). Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. En Consroe P y Sandyk R. (Ed). *Marijuana/Cannabinoids.* CRC Press.

Musella A, Sepman H, Mandolesi G, Gentile A, Fresegna D, Haji N, Conrad A, Lutz B, Maccarrone M & Centonze D. (2014). Pre- and postsynaptic type-1 cannabinoid

receptors control the alterations of glutamate transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuropharmacology*. 79: 567-572. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.01.007. Epub 2014 Jan 15.

Musty RE. (Ed). (2002). Cannabinoid therapeutic potential in motivational processes, psychological and disorders central nervous system disorders. *Biology of Marijuana*. London/New York. London: CRC Press.

N

Naftali T, Lev LB, Yablecovitch D, Half E & Konikoff FM. (2011). Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Isr. Med. Assoc. J.* 13(8): 455-458.

Nagy CM, Furnas BE, Einhorn LH & Bond WH. (1978). Nabilone: antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients. *Proceedings of the American Society for Cancer Research*. 19: 30.

Nakazi M, Bauer U, Nickel T, Kathmann M & Schlicker E. (2000). Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 361: 19-24.

Nam G, Jeong SK, Park BM, Lee SH, Kim HJ, Hong SP, Kim B & Kim BW. (2016). Selective Cannabinoid Receptor-1 Agonists Regulate Mast Cell Activation in an Oxazolone-Induced Atopic Dermatitis Model. *Ann. Dermatol.* 28(1): 22-29. doi: 10.5021/ad.2016.28.1.22. Epub 2016 Jan 28.

Nelson K, Walsh D, Deeter P & Sheehan F. (1994). A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal of Palliative Care*. 10(1): 14-18.

Netzahualcoyotzi C, Muñoz G, Martínez I, Florán B & Limón ID. (2009). La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica. *Rev. Biomed.* 20: 128-153.

Noonan J, Tanveer R, Klompas A, Gowran A, McKiernan J & Campbell VA. (2010). Endocannabinoids prevent beta-amyloidmediated lysosomal destabilization in cultured neurons. *J. Biol. Chem.* 285: 38543-38554.

Notcutt W, Price M & Chapman G. (1997). Clinical experience with Nabilone for chronic pain. *Pharmaceut. Sci.* 3: 551-555.

Noyes R, Brunk SF, Baram DA & Baram A. (1975). Analgesic effect of delta-9-tetrahydro-cannabinol. *J. Clin. Pharmacol.* 15: 139-143.

Noyes R, Brunk SF, Baram DA & Canter A. (1975). The analgesic properties of delta-9-THC and codeine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 18: 84- 89.

Nugent SM, Morasco BJ & O'Neil ME. (2017). The Effects of Cannabis Among Adults With Chronic Pain and an Overview of General Harms: A Systematic Review. *Ann Intern. Med.* 167(5): 319-31.

Nutt DJ, King LA & Phillips LD. (2010). Drugs harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. 376: 1558-1565.

O

Ohno-Shosaku T & Kano M. (2014). Endocannabinoid-mediated retrograde modulation of synaptic transmission. *Curr. Opin. Neurobiol.* 29: 1–8. doi: 10.1016/j.conb.2014.03.017.

P

Pacher P, Batkai S & Kunos G. (2005). Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* (168): 599-625. Review.

Pacher P, Batkai S & Kunos G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol. Rev.* 58: 389-462.

Paris M & Nahas GG. (1984). Botany: the unstabilized species. En *Marihuana in science and medicine*. New York. Raven Press.

Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, Bruno R, Morra V, Costantino GF, Cavalla P, Centonze D, Comi G, Cottone S, Danni M, Francia A, Gajofatto A, Gasperini C, Ghezzi A, Iudice A, Lus G, Maniscalco GT, Marrosu MG, Matta M, Mirabella M, Montanari E, Pozzilli C, Rovaris M, Sessa E, Spitaleri D, Trojano M, Valentino P, Zappia M & SA.FE. study group. (2016). Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 87(9): 944-951.

Patti F. (2016). Health Authorities Data Collection of THC: CBD Oromucosal Spray (L'Agenzia Italiana del Farmaco Web Registry): Figures after 1.5 Years. *Eur. Neurol.* 2016. [PubMed].

Penner EA, Buettner H & Mittleman MA. (2013). The impact of marijuana use on glucose, insulin, and insulin resistance among US adults. *Am. J. Med.* 126(7): 583-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.03.002.

Pertwee RG. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol. Ther.* 74(2): 129-180.

Pertwee RG. (1998). Pharmacological, physiological and clinical implications of the discovery of cannabinoid receptors. *Biochem. Soc. Trans.* 26(2): 267-272.

Pertwee RG. (2000). Neurofarmacología y potencial terapéutico de los cannabinoides. *Adicto. Biol.* 5: 37–46.

Pertwee RG. (2001). Cannabinoid receptors and pain. *Progress in Neurobiology* 63: 596-611.

Pertwee RG. (2006). Cannabinoid pharmacology: The first 66 years. *Br. J. Pharmacol.* 147, S163–S171. [CrossRef] [PubMed].

Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, di Marzo V, Elphick MR, Greasley PJ, Hansen HS, Kunos G & Mackie K. (2010). International union of basic and clinical pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol. Rev.* 62, 588–631.

Pierce KL, Premont RT & Lefkowitz RJ. (2002): Signalling: Seventransmembrane receptors. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3: 639-50.

Pietro Paolo S, Bellocchio L, Cabanas M, Du Z & Guzmán M. (2015). Chronic cannabinoid receptor stimulation selectively prevents motor impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neuropharmacology*. 89: 368-74.

Pinar S, R. Rodríguez R. & Vecino E. (2011). Cannabinoid applications in glaucoma. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 86(1): 16-23.

Pisanti S, Malfitano AM, Grimaldi C, Santoro A, Gazzerri P, Laezza C y Bifulco M. (2009). Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 23: 117-131.

Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV & Wadleigh RG. (1991). Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 40: 695-700.

R

Rácz I, Bilkei Gorzo A, Markert A, Stamer F, Göthert M & Zimmer A. (2008). Anandamide effects on 5-HT(3) receptors in vivo. *Eur. J. Pharmacol.* 596(1-3): 98-101.

Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátakai S, Haskó G, Liaudet L, Drel VR, Obrosova IG & Pacher P. (2007). Cannabidiol attenuates high glucose-induced endothelial cell inflammatory response and barrier disruption. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 293(1): H610-9. Epub 2007 Mar 23.

Rajesh M, Mukhopadhyay P, Bátakai S, Patel V, Saito K, Matsumoto S, Kashiwaya Y, Horváth B, Mukhopadhyay B, Becker L, Haskó G, Liaudet L, Wink DA, Veves A, Mechoulam R & Pacher P. (2010). Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 56(25): 2115-25. doi: 10.1016/j.jacc.2010.07.033.

Ramer R, Schwarz R & Hinz B. (2019). Modulación del sistema endocannabinoide como posible estrategia anticáncer. *Parte delantera. Pharmacol.* 10: 430.

Ramirez BG, Blazquez C, Gomez T, Guzman M & Ceballos ML. (2005). Prevention of Alzheimer's Disease Pathology by Cannabinoids: Neuroprotection Mediated by Blockade of Microglial Activation. *The Journal of Neuroscience*, 25(8): 1904-1913; doi: 10.1523/JNEUROSCI.4540-04.2005.

Ramos JA & Fernandez RJ. (2000). Sistema cannabinoide endógeno: Ligandos y receptores acoplados a mecanismos de transducción de señales. *Adicciones. Monografía Cannabis* 12 (2): 59-81.

RAND Corporation. (2009). Estimating the size of the global drug market: A demandside approach. https://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/technical_reports/2009/RAND_TR711.pdf.

Ravinet TC, Delgorge C, Menet C, Arnone M & Soubrie P. (2004). CB1 cannabinoid receptor knockout in mice leads to leanness, resistance to diet-induced obesity and enhanced leptin sensitivity. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28: 640-648.

- Rhee MH, Bayewitch M, Avidor-Reis T, Levy R & Vogel Z. (1998). Cannabinoid receptor activation differentially regulates the various adenylyl cyclase isozymes. *J. Neurochem.* 71: 1525-1534.
- Richardson JD, Aanonsen L & Hargreaves KM. (1998). Antihyperalgesic effects of spinal cannabinoids. *Eur. J. Pharmacol.* 345: 145-153.
- Richfield EK & Herkenham M. (1994). Selective vulnerability in Huntington's disease: preferential loss of cannabinoid receptors in lateral globus pallidus. *Ann. Neurol.* 36: 577-584.
- Riggs PK, Vaida F, Rossi SS, Sorkin LS, Gouaux B, Grant I & Ellis RJ. (2012). A pilot study of the effects of cannabis on appetite hormones in HIV-infected adult men. *Brain Res. Res.* 1431: 1446-1452. doi: 10.1016/j.brainres.2011.11.001. Epub 2011 Nov 7.
- Robson P. (2001). Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br. J. Psychiatry.* 178: 107-115.
- Rock EM, Boulet N, Limebeer CL, Mechoulam R & Parker LA. (2016). Cannabinoid 2 (CB2) receptor agonism reduces lithium chloride-induced vomiting in *Suncus murinus* and nausea-induced conditioned gaping in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 786: 94-99. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.06.001. Epub 2016 Jun 2.
- Rock EM & Parker LA. (2015). Synergy between cannabidiol, cannabidiolic acid, and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the regulation of emesis in the *Suncus murinus* (house musk shrew). *Behav. Neurosci.* 129(3): 368-370. doi: 10.1037/bne0000057.
- Rodríguez de Fonseca F, Del Arco I, Martín-Calderón JL, Gorriti MA & Navarro M (1998). Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol Disease.* 5: 483-501.
- Ross RA. (2003). Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 140: 790-801.
- Roulac JW. (1997). *Hemp Horizons: The Comeback of the World's Most Promising Plant*. Vermont, USA: Chelsea Green Publishing Co.
- Rouzer CA & Marnett LJ. (2011). Endocannabinoid oxygenation by cyclooxygenases, lipoxygenases, and cytochromes p450: Cross-talk between the eicosanoid and endocannabinoid signaling pathways. *Chem. Rev.* 111: 5899–5921. [CrossRef] [PubMed].
- Rueda D, Galve-Roperh I, Haro A & Guzman M. (2000). The CB1 cannabinoid receptor is coupled to the activation of c-Jun N-terminal kinase. *Mol. Pharmacol.* 58(4): 814-820.
- Russo E & Hohmann A. (2010). Role of cannabinoids in pain management. GW Pharmaceuticals. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 4(1): 182.
- Russo M, Naro A, Leo A, Sessa E, D'Aleo G, Bramanti P & Calabrò RS. (2016). Evaluating Sativex® in Neuropathic Pain Management: A Clinical and Neurophysiological Assessment in Multiple Sclerosis. *Pain Med.* 17(6): 1145-1154.

S

Sagredo O, González S, Aroyo I, Pazos MR, Benito C & Fernández-Ruiz J. (2009). Cannabinoid CB2 receptor agonists protect the striatum against malonate toxicity: relevance for Huntington's disease. *Glia*. 57(11): 1154-1167.

Sagredo O, Pazos MR, Satta V, Ramos JA, Pertwee RG & Fernández-Ruiz J. (2011). Neuroprotective effects of phytocannabinoid-based medicines in experimental models of Huntington's disease. *Journal of Neuroscience Research*. 89(9): 1509-18.

Sagredo O, Pazos MR, Valdeolivas S & Fernandez-Ruiz J. (2012). Cannabinoids: novel medicines for the treatment of Huntington's disease. *Recent Patents on CNS Drug Discovery*. 17(1): 41-8.

Salles E, Khodadadi H, Jarrahi A, Ahluwalia M, Paffaro Jr V, Costigliola V, Yu J, Hess D, Dhandapani K & Baban B. (2020). Cannabidiol (CBD) modulation of apelin in acute respiratory distress syndrome. *J. Cell. Mol. Med*. 24(21): 12869-12872.

Sandyk R y Awerbuch G. (1988). Marijuana and Tourette's syndrome". *J. Clin. Psychopharmacology*. 8: 444.

Santiago M, Sachdev S, Arnold JC, McGregor IS, & Connor M. (2019). Absence of entourage: Terpenoids commonly found in Cannabis sativa do not modulate the functional activity of Δ9-THC at human CB1 and CB2 receptors. *Cannabis Cannabinoid Res*.4(3): 165–176.

Sañudo-Peña MC, Patrick SL, Khen S, Patrick R.L, Tsou K & Walker JM. (1998). Cannabinoid effects in basal ganglia in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci. Lett*. 248: 171-174.

Schaefer CF, Brackett DJ, Gunn CG & Dubowski KM. (1979). Decreased platelet aggregation following marijuana smoking in man. *J. Okla. State Med. Assoc*. 72 (12): 435-436.

Schlessinger J. (2000). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 103: 211-25.

Schuel H, Burkman LJ, Lippes J, Crickard K, Forester E, Piomelli D & Giuffrida A. (2002). N-Acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem. Phys. Lipids*. 121:211-27.

Schwartz RH & Voth EA. (1995). Marijuana as medicine: making a silk purse out of a sow's ear. *J. Addict. Dis*. 14: 15-21.

Scott KA, Dalglish AG & Liu WM. (2014). The combination of cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol. Cancer Ther*. 13: 2955-2967.

Skaper SD, Buriani A, Dal TR, Petrell IL, Romanello L, Facci L & Leon A. (1996). The ALIAmide palmitoylethanolamide and cannabinoids, not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of oxytotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 93: 3984-3989.

Schacht JP, Hutchison KE & Filbey FM. (2012). Associations between cannabinoid receptor-1 (CNR1) variation and hippocampus and amygdala volumes in heavy cannabis users. *Neuropsychopharmacology*. 37: 2368–2376. [CrossRef] [PubMed].

Shenglong Z & Ujendra K. (2018). Cannabinoid receptors and the Endocannabinoid system: Signaling and function in the central nervous system. *Int. J. Mol. Sci.* 19(3): 833.

Simoneau II, Hamza MS, Mata HP, Siegel EM, Vanderah TW, Porreca F, Makriyannis A & Malan TP Jr. (2001). The cannabinoid agonist WIN55,212-2 suppresses opioid-induced emesis in ferrets. *Anesthesiology*. 94(5): 882-887.

Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K & Perry D. (2008). Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J. Pain*. 9(2):164-73. Epub 2007 Nov 5.

Śledziński P, Zeyland J, Słomski R & Nowak A. (2018). El estado actual y las perspectivas futuras de los cannabinoides en la biología del cáncer. *Cancer Med*. 7: 765–775.

Smart D, Gunthorpe MJ, Jerman JC, Nasir S, Gray J, Muir AI, Chambers JK, Randall AD & Davis JB. (2000). The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br. J. Pharmacol.* 129(2): 227-230.

Smekalova & Talovina. (2004). Relatives. The area of Cannabis sativa L. (Hemp sowing). AgroAtlas. http://www.agroatlas.ru/en/content/related/Cannabis_sativa/map.

Smith PB, Welch SP & Martin BR. (1994). Interactions between delta 9-tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 268: 1381-1387.

Smith SR, Terminelli C & Denhardt G. (2000). Effects of cannabinoid receptor agonist and antagonist ligands on production of inflammatory cytokines and anti-inflammatory interleukin-10 in endotoxemic mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 293:136-150.

Sotomayor F, Corbacho JM, Valiente AM, Benitez Y & Viera T. (2020). Aspectos generales sobre la estructura del coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2). *Rev. Cubana Invest. Bioméd.* 39(3).

Stefano GB, Liu Y & Goligorsky MS. (1996). Cannabinoid receptors are coupled to nitric oxide release in invertebrate immunocytes, microglia, and human monocytes. *J. Biol. Chem.* 271: 19238-19242.

Stella N. (2004). Cannabinoid signaling in glial cells. *Glia*.48: 267-77.

Stella N, Schweitzer P & Piomelli D. (1997). A second endogenous cannabinoid that modulates longterm potentiation. *Nature*. 388: 773-778.

Stott CG, Guy GW & Wright S. (2005). *The effects of cannabis extracts Tetranabinex and Nabidiolex on human cyclo-oxygenase (COX) activity*. International Cannabinoid Research Society. Paper presented at Symposium of Cannabinoids. Clearwater FL.

Sugiura, T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda, A, Itoh K, Yamashita A & Waku K. (1995). 2-arachidonoylglycerol—A possible endogenous cannabinoid receptor-ligand in brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 215: 89–97. [CrossRef] [PubMed].

Szabo B, Muller T, Koch H. (1999). Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J. Neurochem.* 73: 1084-1089, 1999.

Szallasi A & Blumberg PM. (1999). Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Mechanisms. *Pharm Rev.* 51(2): 160-202.

T

Tacoronte MJ, Núñez FY, Montalbán M, Martínez GL, Cabrera SH, Mesa DJ & Tiomno TO. (2008). Canabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II. *Rev Cubana Farm.* 42(3).

Tashkin DP, Shapiro BJ & Frank IM. (1976). Acute effects of marihuana on airway dynamics in spontaneous and experimentally produced bronchial asthma. In: *The Pharmacology of Marihuan.* New York: Raven Press.

Taylor GH & Schwaitzberg SD. (2015). The successful use of dronabinol for failure to thrive secondary to intestinal dysmotility. *Int. J. Surg. Case Rep.* 11: 121-123. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.04.036. Epub 2015 May 5.

The Independent. (2013). High time CARICOM discuss legalizing marijuana y The green shoots of recovery? Morocco considers the legalization of marijuana cultivation <http://www.independent.co.uk/news/world/africa/the-green-shoots-of-recovery-morocco->.

Tomko AM, Whynot EG, Ellis LD & Dupré DJ. (2020). Anti-Cancer Potential of Cannabinoids, Terpenes, and Flavonoids Present in Cannabis. *Cancers (Basel).* 12(7): 1985.

Torquemada FJ. (1969). Monarquía Indiana. T III. Libro quinto, Capítulo X. México Distrito Federal. Instituto de Investigaciones Históricas de la UNAM: 307.

Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, Hernández-Tiedra S, Salazar M, García-Taboada E, Barcia J, Guzmán M & Velasco G. (2011). A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma. *Mol. Cancer Ther.* 10: 90-103.

Toth CC, Jedrzejewski NM, Ellis CL & Frey WH 2nd. (2010). Cannabinoid-mediated modulation of neuropathic pain and microglial accumulation in a model of murine type I diabetic peripheral neuropathic pain. *Mol. Pain.* 6:16. doi: 10.1186/1744-8069-6-16.

Tropicos. (2019). Cannabis Sativa. <http://www.tropicos.org/Name/21302042>.

Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, Nissenkorn A, Yosef OB, Hyman E, Granot D, Dor M, Lerman-Sagie T & Ben-Zeev B. (2016). CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience. *Seizure.* 35: 41-44.

Turner CE, Elsohly MA & Boeren EG. (1980). Constituent of Cannabis Sativa L. A review of the natural constituent. *J. Nat. Prod.* 43: 169-234.

Twitchell W, Brown S & Mackie K. (1997). Cannabinoids inhibit N- and P/Q-type calcium channels in cultured rat hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* 78: 43-50.

V

Valk P, Verbakel S, Vankan Y, Hol S, Mancham S, Ploemacher R, Mayen A, Lowenberg B & Delwel R. (1997). Anandamide, a natural ligand for the peripheral cannabinoid receptor is a novel synergistic growth factor for hematopoietic cells. *Blood.* 90(4): 1448-1457.

Van der Stelt M, Veldhuis WB, van Haaften GW, Fezza F, Bisogno T, Bar PR, Veldink GA, Vliegthart JF, Di Marzo V & Nicolay K. (2001). Exogenous anandamide protects rat brain against acute neuronal injury in vivo. *J. Neurosci.* 21(22): 8765-8771.

Velasco G, Hernandez-Tiedra S & Davila DLorente M. (2016). The use of cannabinoids as anticancer agents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 64: 259-266.

Velasco G, Sanchez C & Guzman M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nat. Rev. Cancer.* 12: 436-444.

Venderová K, Rzicka E, Vorísek V & Visnovský P. (2004). Survey on cannabis use in Parkinson's disease: subjective improvement of motor symptoms. *Official Journal of Movement Disorders.* 19(9): 1102-6.

Vincent BJ, McQuiston DJ, Einhorn LH, Nagy CM & Brames MJ. (1983). Review of cannabinoids and their antiemetic effectiveness. *Drugs.* 25(1): 52-62.

Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J & Volicer BJ (1997). Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 12(9): 913-919.

W

Wang B, Kovalchuk A, Li D, Rodriguez-Juarez R, Ilnytskyy Y, Kovalchuk I & Kovalchuk O. (2020). In search of preventive strategies: novel high-CBD *Cannabis sativa* extracts modulate ACE2 expression in COVID-19 gateway tissues. *Preprints.* 12(22): 22425-22444.

Wang T, Collet JP, Shapiro S & Ware MA. (2008). Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *CMAJ.* 178: 669-678.

Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME & Clark AJ. (2003). Cannabis use for chronic non-cancer pain: Results of a prospective survey. *Pain* 102: 211-216.

Wartmann M, Campbell D, Subramaniam A, Burstein SH & Davis RJ. (1995) The MAP kinase signal transduction pathway is activated by the endogenous cannabinoid anandamide. *FEBS Letters.* 359: 133-136.

Watson SJ, Benson JA & Joy JE. (2000). Marijuana and medicine: assessing the science base: a summary of the 1999. Institute of medicine report. *Arch. Gen. Psychiatry.* 57: 547-552.

Wei Y, Wang X & Wang L. (2009). Presence and regulation of cannabinoid receptors in human retinal pigment epithelial cells. *Mol. Vis.* 15: 1243-1251.

Weiss L, Zeira M, Reich S, Slavin S, Raz I, Mechoulam R & Gallily R. (2008). Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology.* 54(1): 244-9. Epub 2007 Jul 17.

Werry TD, Sexton PM & Christopoulos A. (2005): 'Ins and outs^a of seven-transmembrane receptor signalling to ERK. *Trends. Endocrinol. Metab.* 16: 26-33.

Wetzker R & Böhmer FD. (2003). Transactivation joins multiple tracks to the ERK/MAPK cascade. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 4(8): 651-657.

Wheal AJ, Cipriano M, Fowler CJ, Randall MD & O'Sullivan SE. (2014). Cannabidiol improves vasorelaxation in Zucker diabetic fatty rats through cyclooxygenase activation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 351(2): 457-66. doi: 10.1124/jpet.114.217125. Epub 2014 Sep 11.

Wilkinson JD & Williamson EM. (2007). Cannabinoids inhibit human keratinocyte proliferation through a non-CB1/CB2 mechanism and have a potential therapeutic value in the treatment of psoriasis. *J. Dermatol. Sci.* 45(2): 87-92.

Williams CM & Kirkham TC. (1999). Anandamide induces overeating: mediation by central cannabinoid (CB1) receptors. *Psychopharmacology.* 143: 315- 317.

Wilson RI & Nicoll RA. (2002). Endocannabinoid signalling in the brain. *Science.* 296: 678-82.

Wright K, Rooney N, Feeney M, Tate J, Robertson D, Welham M & Ward S. (2005). Differential expression of cannabinoid receptors in the human colon: cannabinoids promote epithelial wound healing. *Gastroenterology.* 129: 437-453.

Wu HY, Huang CH, Lin YH, Wang CC & Jan TR. (2018). Cannabidiol induced apoptosis in human monocytes through mitochondrial permeability transition pore-mediated ROS production. *Free. Radic. Biol. Med.* 124: 311–318.

Y

Yoon WJ, Lee NH & Hyun CG. (2010). El limoneno suprime la producción inducida por lipopolisacáridos de óxido nítrico, prostaglandina E2 y citocinas proinflamatorias en macrófagos RAW 264.7. *J. Oleo Sci.* 59: 415–421. doi: 10.5650 / jos.59.415.

Z

Zavala S. (1894). El servicio personal de los indios en la Nueva España. T.I. El Colegio de México-El Colegio Nacional de México: 60.

Zhang X, Gao S, Niu J, Li P, Deng J, Xu S, Wang Z, Wang W, Kong D & Li C. (2016). Cannabinoid 2 Receptor Agonist Improves Systemic Sensitivity to Insulin in High-Fat

Diet/Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Cell. Physiol. Biochem.* 40(5): 1175-1185. Epub 2016 Dec 14.

Zhao Y & Tzounopoulos T. (2011) Physiological activation of cholinergic inputs controls associative synaptic plasticity via modulation of endocannabinoid signaling. *J. Neurosci.* 31(9): 3158-68.

Zoja C, Locatelli M, Corna D, Villa S, Rottoli D, Nava V, Verde R, Piscitelli F, Di Marzo V, Fingerle J, Adam JM, Rothenhaeusler B, Ottaviani G, Bénardeau A, Abbate M, Remuzzi G & Benigni A. (2016). Therapy with a Selective Cannabinoid Receptor Type 2 Agonist Limits Albuminuria and Renal Injury in Mice with Type 2 Diabetic Nephropathy. *Nephron.* 132(1): 59-69. doi: 10.1159/000442679. Epub 2015 Dec 9.

Zoratti C, Kipmen-Korgun D, Osibow K, Malli R & Graiger WF. (2003). Anadamide initiates Ca²⁺ signaling via CB2 receptor linked to phospholipase C in calf pulmonary endothelial cells. *Br. J. Pharmacol* 140: 1351-1362.

Zuardi AW, Crippa JA, Hallak JE, Pinto JP, Chagas MH, Rodrigues GG, Dursun SM & Tumas V. (2009). Cannabidiol for the treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J. Psychopharmacol.* 23(8): 979-983.

Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E & Karniol IG. (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacol.* 76: 245-250.