

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FITOCANNABINOIDES SOBRE EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE HUMANO.

*Liz Ashelle Díaz Gómez**, *Niuxia Alonso Pupo ***

* Estudiante de Segundo año de Medicina. Facultad Manuel Fajardo. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

** Especialista de II Grado en Anatomía Humana. Master en Neurociencias y Biología del Comportamiento. Profesora Auxiliar.

Resumen

Introducción: El sistema endocannabinoide es un sistema de señalización complejo, parecido a un sistema de neurotransmisión. Su estudio comenzó a desarrollarse en la década de 1990 al descubrir su acción sobre el sistema nervioso central (SNC) y el bazo mediante receptores acoplados a proteínas G, capaces de interactuar con los principios activos de la planta cannabis: los fitocannabinoides. **Objetivo:** Este trabajo se propone explicar los mecanismos de acción de los fitocannabinoides sobre el sistema endocannabinoide humano. **Metodología:** Se revisaron las bases de datos Google Académico, SciELO, y Redalyc; se encontraron 183 bibliografías referentes al tema y se seleccionaron 33 para una revisión más profunda. **Desarrollo:** En las bibliografías revisadas, la mayoría de los autores coinciden en una amplificación de sus funciones a procesos cognitivos superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la ingesta de alimentos, en los movimientos y control de la postura, así como en el mantenimiento del balance homeostático, en la modulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, regulando la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y las funciones bronquiales. **Conclusiones:** El sistema endocannabinoide es un sistema regulador de funciones, a través de la señalización intercelular, similar a la neurotransmisión. Los cannabinoides tienen efectos fisiológicos en casi todos los sistemas de órganos, con una preponderante acción en la regulación neuro-inmuno-endocrina.

Palabras clave: sistema endocannabinoide, cannabis, fitocannabinoides, mecanismos de acción.

Introducción

El sistema endocannabinoide es un sistema de señalización complejo, parecido a un sistema de neurotransmisión, distribuido a lo largo del organismo, que se compone de receptores cannabinoides, diferentes ligandos o cannabinoides endógenos, y sus enzimas de síntesis y degradación.⁽¹⁾ También se ha definido como un conjunto de moléculas capaces de mantener la homeostasia a través de funciones moduladoras.⁽²⁾

Con el nacimiento del denominado movimiento hippie, en la década de los 60, se popularizó una cultura de “retorno a la naturaleza”, caracterizada por la crítica al consumismo capitalista y a los roles de género. Sin embargo, su rasgo más distintivo fue la popularización en América del uso de sustancias psicotrópicas de origen natural como el cannabis, conocido popularmente como la marihuana. Debido a los diversos efectos observados en sus consumidores, la ciencia comenzó a prestar atención especial a la idea de que en el organismo deberían existir estructuras específicas a las cuales se uniera el cannabis para producir sus efectos característicos.⁽³⁾

No fue hasta principios de la década de 1990, conocida como la década del cerebro, que se descubrieron en el sistema nervioso central (SNC) y el bazo dos receptores diferentes acoplados a proteínas G, capaces de interactuar con los principios activos de la planta, denominados fitocannabinoides. Estos receptores ahora se denominan receptores cannabinoides tipo 1 y tipo 2 (CB1 y CB2), respectivamente. Su descubrimiento fue seguido poco después por el de sus ligandos y las enzimas que los sintetizan y los degradan.⁽²⁾

Actualmente el consumo de marihuana está extendido por todo el mundo. El uso principal, por sus efectos psicotrópicos, es lúdico, aunque se asocien propiedades terapéuticas. Han sido difundidos los efectos de su consumo como el enlentecimiento motor, la pérdida de la memoria o la farmacodependencia, y sus propiedades analgésicas, estimulantes/sedantes, o antiinflamatorias que son usadas de forma terapéutica en algunos países. Todos estos elementos plantean un problema práctico interesante; los estudios sobre esta sustancia y el

sistema a través del cual actúa han avanzado distanciados en el tiempo. El tema ha sido tabú y altamente controversial desde su entrada al mundo de la medicina, por lo que se ha ofrecido información poco concisa o difusa sobre cómo y por qué esta sustancia provoca en el organismo sus efectos más difundidos, y algunos más.

El estudiante de segundo año de la carrera de Medicina, después de haber cursado las asignaturas que le aportan las bases bioquímicas y el estudio de los sistemas nervioso e inmunológico, está en condiciones de comprender los componentes del sistema endocannabinoide humano y los mecanismos fisiológicos a través de los cuales ejerce acción. El objetivo de esta revisión es ofrecer información actualizada y organizada sobre los elementos que componen el sistema endocannabinoide humano, así como de la farmacodinamia de los fitocannabinoides principales.

Objetivo general:

Explicar los mecanismos de acción de los fitocannabinoides sobre el sistema endocannabinoide humano.

Objetivos específicos:

1. Identificar la información más actualizada sobre los elementos que componen el sistema endocannabinoide humano.
2. Describir la farmacodinamia de los fitocannabinoides principales.

Desarrollo

Para este trabajo se revisaron las bases de datos Google Académico, SciELO, y Redalyc. Tomando como referencia las palabras clave seleccionadas, se encontraron 183 bibliografías referentes al tema. Después de la primera revisión, se seleccionaron 33 por su relación con los objetivos propuestos que fueron sometidas a una revisión más profunda.

¿Qué es el sistema endocannabinoide?

El sistema endocannabinoide (SEC) es un sistema de comunicación y regulación intercelular, compuesto por señales químicas y receptores que actúan inhibiendo o activando las respuestas biológicas de manera corta o duradera; de cuya actividad depende que se produzca una cierta acción, siendo su papel principal regular la homeostasis del organismo.⁽⁴⁾

En las bibliografías revisadas, la mayoría de los autores coinciden en una amplificación de sus funciones a procesos cognitivos superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la ingesta de alimentos, en los movimientos y control de la postura así como en el mantenimiento del balance homeostático, en la modulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, regulando la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y las funciones bronquiales. ^(3: 5)

El sistema cannabinoide endógeno está constituido por tres componentes: receptores de membrana específicos para estos sistemas, ligandos cannabinoideos y enzimas que regulan la síntesis y degradación de los ligandos.

Los receptores cannabinoideos, numerados según su descubrimiento como CB1 y CB2, son receptores acoplados a proteína G, inhibitoria (Gi/o) en su mayoría. Sus ligandos principales, de origen lipídico, son los lípidos N-araquidoniletanolamida (conocido como anandamida, AEA) y 2-araquidonilglicerol (2AG), y las enzimas intracelulares degradadoras de endocannabinoideos, son la amida hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL). ⁽³⁾

Nuevos estudios dieron a conocer otros receptores que también son afines a los endocannabinoideos como el receptor transitorio potencial vanilloid-1 (TRPV1), y el receptor GPR55, acoplado a la proteína G-55. ⁽⁶⁾

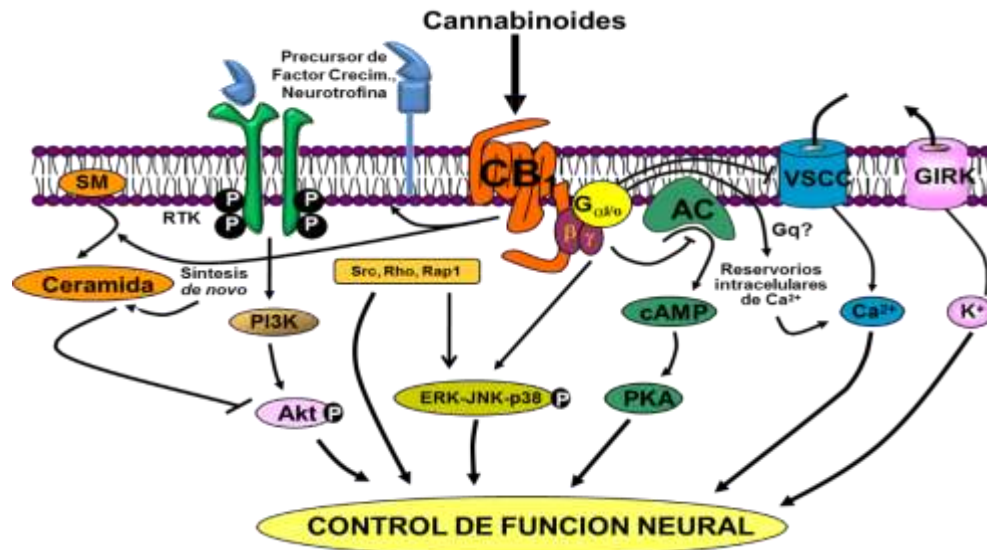
Receptores cannabinoides.

De los receptores cannabinoides se han descrito dos subtipos: CB1 y CB2. Los CB1 se encuentran principalmente en las neuronas de la corteza, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Hay receptores CB1 en las terminaciones de los nervios, tanto centrales como periféricos, que inhiben la liberación de algunos neurotransmisores.

De esta manera, la activación de los receptores CB1 protege al sistema nervioso contra la sobreactivación o sobreinhibición provocada por los neurotransmisores. Los receptores CB1 se encuentran en las regiones del cerebro responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja. Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas.
(7)

Ambos comparten la estructura característica de todos los receptores acoplados a proteínas G, también llamados receptores para el segundo mensajero o receptores de siete dominios transmembranales. Están acoplados a proteínas inhibitorias (G_i/o) que producen una inhibición de la formación de adenosina monofosfato cíclico (AMPC) y una concomitante activación de la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), siendo este el mecanismo más relevante que sigue el acoplamiento a la proteína G, más no el único. Además, los receptores CB-1 también están acoplados a canales iónicos a través de distintas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca^{2+} y aumentando la de K^+ .
(Figura 1)

Figura 1: Mecanismos de señalización acoplados al receptor CB1. (8)

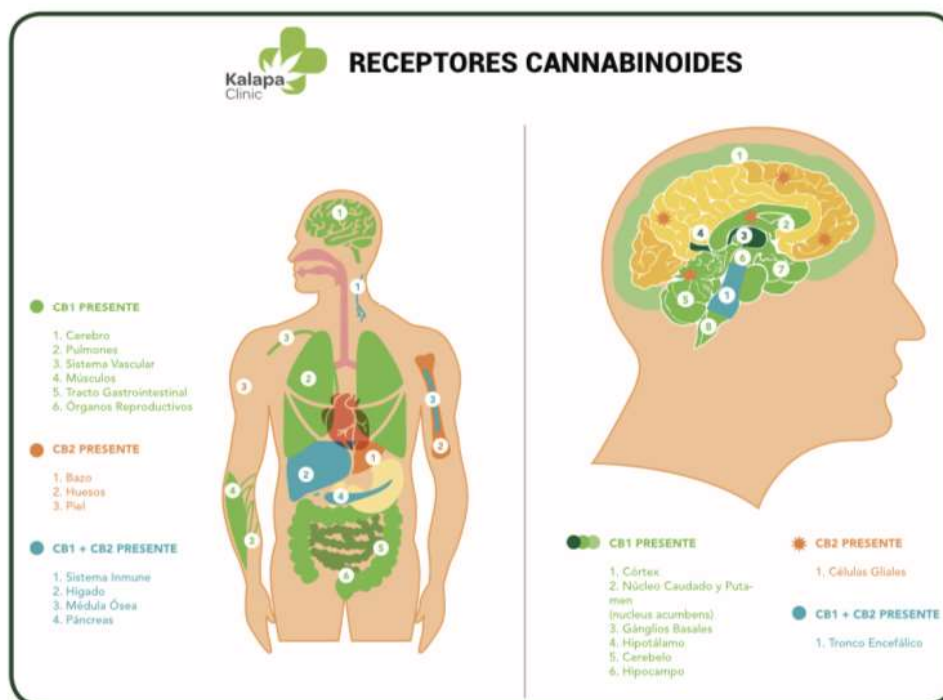


Mecanismos de señalización acoplados al receptor CB1. (1) la inhibición de la vía de la adenilato ciclasa (AC)-AMPc (CAMP)-proteína quinasa A (PKA); (2) el control de la concentración citoplasmática de Ca* libre, tanto por cierre de canales iónicos de membrana plasmática (por ejemplo canales de Ca* sensibles a potencial (voltage-sensitive Ca* channels, VSCC)| como por salida de Ca* de reservorios intracelulares como el retículo endoplásmico; (3) la activación de cascadas de proteína quinasas activadas por mitógenos como ERK (quinasa regulada por señales extracelulares; extracellular signal-regulated kinase), JNK (quinasa del extremo N-terminal de c-Jun; c-Jun Nterminal kinase) y p38; (4) la generación del esfingolípido ceramida a través de dos posibles mecanismos; en las células tumorales, la acumulación de ceramida induce una respuesta de estrés de retículo endoplásmico que desencadena la inducción sucesiva de los factores de transcripción p8, ATF-4 y CHOP y de la pseudoquinasa TRB3; (5) la modulación de la quinasa de supervivencia Akt.

Aunque el resultado global de la activación de dichos receptores es la retroinhibición de la liberación de neurotransmisores y la consiguiente atenuación de la transmisión sináptica, el curso temporal en el que tiene lugar este proceso divide los efectos de los endocannabinoides sobre la plasticidad sináptica en dos grandes tipos, que pueden además poseer distintas

implicaciones patofisiológicas. Así, la depresión sináptica a corto plazo se inicia muy rápidamente (< 1 s) y su duración es muy corta (s-min), mientras que la depresión sináptica a largo plazo requiere periodos más largos de inducción (s-min) y su duración es más larga (h). Entonces, la depresión a corto plazo suele implicar la inhibición de canales de Ca^{+} y la apertura de canales de K^{+} en la membrana plasmática, mientras que la depresión a largo plazo depende de la inhibición de la vía AC-AMPC-PKA. ⁽⁹⁾(Figura

2) Figura 2: Distribución de los receptores CB1 y CB2 ⁽¹⁰⁾



El receptor transitorio de potencial vanilloid-1 (TRPV1), conocido como receptor de la capsaicina, está unido a un número de ligandos más allá de la capsaicina, incluidos los ligandos endocannabinoides, y puede activarse mediante estímulos físicos y mecánicos como pH bajo, altas temperaturas o cambios en la concentración osmótica.

Por último, el receptor GPR55, acoplado a la proteína G 55, tiene un ligando endógeno, el lisofosfatidilinositol; su papel no está claro, se expresa en áreas corticales, cuerpo estriado, hipocampo y cerebelo y produce el efecto opuesto al receptor CB1: activa la liberación de neurotransmisores en las células presinápticas. También se encuentra en la periferia del tracto

gastrointestinal, en los osteoblastos y adipocitos. ⁽⁶⁾ Otras bibliografías les refieren una ubicación en glándulas adrenales, bazo, sistema digestivo y sistema nervioso central (SNC); y funciones relacionadas con su ubicación, en el aprendizaje y atención, diferentes tipos de memoria, hiperactividad, filtración de estímulos y regulación de actividad visceral y secreción de hormonas hipofisarias. ⁽¹⁰⁾

Definición y clasificación de los cannabinoides.

Según las formalidades de la farmacología, los cannabinoides son definidos como todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan con proteínas receptoras específicas (CB1, CB2 y otras). Y ejercen un amplio espectro de acción sobre la actividad neuro-inmuno-endocrina. Desde el punto de vista de la farmacognosia, estas sustancias son clasificadas en 2 grupos: cannabinoides naturales y cannabinoides sintéticos (CS). ⁽¹⁰⁾

A los cannabinoides naturales pertenecen los endocannabinoides, o ligandos endógenos del SEC. Son mediadores químicos producidos por casi todos los organismos animales, han sido identificados en mamíferos, pájaros, anfibios, peces, erizos de mar, moluscos y sanguijuelas pero no en insectos. ⁽¹¹⁾

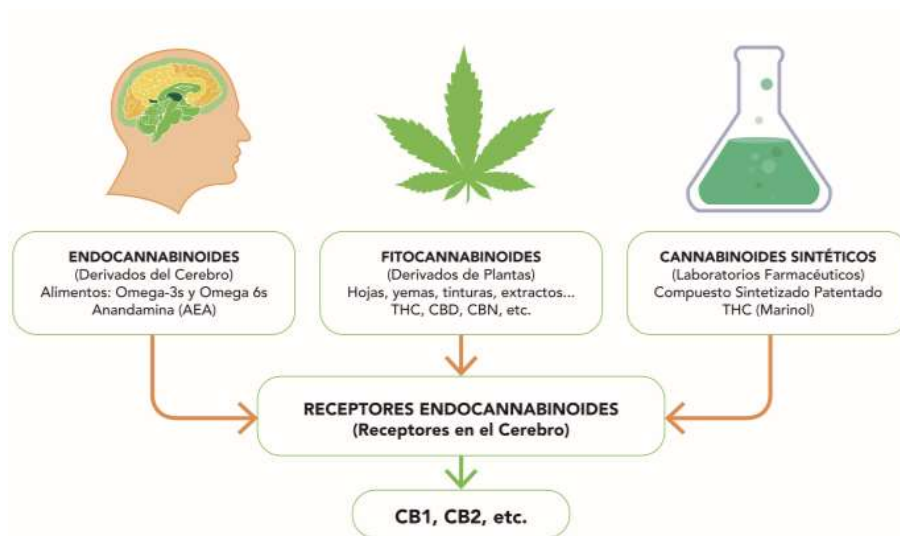
El primer endocannabinoide descubierto fue la anandamida (N-araquidonil-etanolamina, AEA) y 2 años más tarde se descubrió el 2-araquidonil-glicerol (2-AG). Se han identificado posteriormente otras moléculas con acción cannabinoide como el éter 2-araquidonil-glicerol, la N-araquidonil-dopamina, la virodamina, la N-homo-g-linoenoiletanolamina y la N-docosatetraenoiletanolamina. Se sintetizan a demanda desde precursores de membrana. Una vez que actúan, son rápidamente degradados por medio de recaptación, tanto por neuronas como por células gliales, y posterior hidrólisis. ⁽¹²⁾

A los cannabinoides naturales pertenecen también los fitocannabinoides, componentes primordiales de la planta *Cannabis sativa* y representados por el Δ -9 tetrahidrocannabinol, principal responsable de los efectos psicoactivos de dicha planta, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en el Hashish (resina de cannabis) y más de 60 compuestos de la misma familia caracterizados como eicosanoides conjuntamente con

terpenos, flavonoides, así como restos de sustancias que le proporcionan las propiedades biológicas demostradas y peculiaridades de esta especie vegetal. Al respecto, son reconocidas 10 familias de fitocannabinoides, entre las cuales sobresalen: delta-9-trans-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN) y cannabitríol (CBT).⁽¹¹⁾

Los CS son un tipo de droga diseñada en laboratorios a partir de los años 80, comercializada como “marihuana sintética”. Existen distintos tipos de cannabinoides sintéticos con distintas marcas, la más conocida es “Spice”, término que también se utiliza para llamar a este tipo de drogas. Cuando comenzaron a diseñarse, fue como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, habida cuenta de sus similares propiedades con los cannabinoides naturales y sobre la base del reconocimiento de la estructura química de los fitocannabinoides. En la actualidad han sido considerados, y de hecho son productos altamente peligrosos, por ello algunos conocedores del tema piensan que nunca debieron haber salido de los laboratorios.⁽¹³⁾ (Figura 3)

Figura 3: Clasificación de los cannabinoides⁽¹⁰⁾



Cannabinoides endógenos

Los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides, llamados endocannabinoides, son derivados del ácido araquidónico como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonil-gliceril (2-

AG). Además de los cannabinoides contenidos en la planta, se han sintetizado multitud de agonistas y antagonistas de los receptores cannabinoides.

La síntesis de AEA se lleva a cabo por distintas rutas metabólicas, la principal es aquella en la que el fosfolípido de membrana, fosfatidiletanolamina, es convertido a la N-araquidonilfosfatidiletanolamina (NAPE), precursor de AEA, que es hidrolizada por la fosfolipasa D (PLD) para producir AEA. La PLD es activada por el incremento en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} , por lo que este evento induce la síntesis de AEA. La AEA es degradada principalmente por la enzima aminohidrolasa de ácidos grasos (FAAH, por sus siglas en inglés) a ácido araquidónico y etanolamida; también puede ser degradada por la ciclooxigenasa 2 (COX-2) dando como producto prostamidas.

La síntesis y liberación de 2-AG es secundaria a la despolarización de la membrana neuronal y el posterior incremento en los niveles intracelulares de Ca^{2+} , así como en respuesta a la activación de ciertos receptores como los receptores a orexinas (OX1R), los receptores $\alpha 1$ -adrenérgicos y los receptores glutamatérgicos metabotrópicos mGluR5. El incremento de Ca^{2+} intracelular activa a la fosfolipasa C- β (PLC- β) que produce diacilglicerol, el cual posteriormente será hidrolizado por las diacilglicerol-lipasas (DGL) α o β para sintetizar 2-AG. Las enzimas encargadas de la degradación de 2-AG son, en primer lugar, la monoacilglicerol-lipasa (MAGL) que hidroliza el 2-AG produciendo ácido araquidónico y glicerol; en segundo lugar, la COX-2 y otras enzimas transforman al 2-AG en otras moléculas bioactivas. ^(14; 15)

Todos los autores revisados coinciden en que la síntesis de ambos cannabinoides ocurre a partir de compuestos lipídicos poliinsaturados, ácidos grasos esenciales (no sintetizados en el organismo), de incorporación metabólica necesariamente a través de la dieta, es decir que una de las variables para el correcto funcionamiento del sistema es la alimentación. El compuesto de la hidrólisis de ambas moléculas es el ácido araquidónico, que puede ser utilizado después en otras rutas metabólicas.

La anandamida es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, mientras que el 2-AG es un agonista completo de ambos receptores, es el más abundante en el cerebro y es una de

las principales especies de mono-acil-glicerol (MAG) en tejidos animales. ^(6; 14; 15) Estas características apuntan a que es el 2-AG y no la AEA el principal ligando endógeno del sistema endocannabinoide.

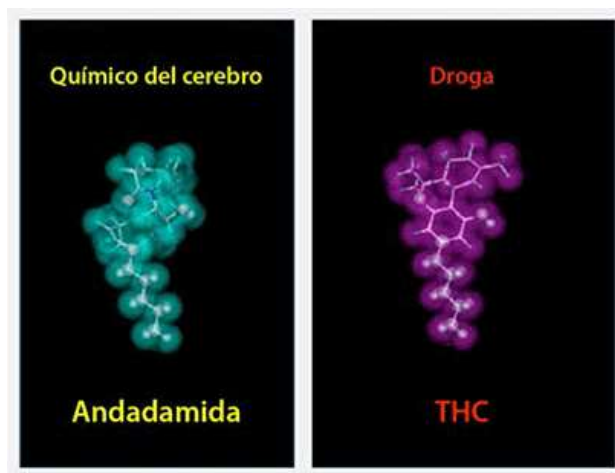
Fitocannabinoides.

En la marihuana se han identificado más de 400 sustancias, de las cuales más de 60 son cannabinoides. Los tres más abundantes son el delta-9-tetrahidrocanabinol ($\Delta 9$ -THC, o simplemente THC), el cannabinoil (CBN) y el cannabidiol (CBD).

El “THC” es el principal compuesto psicoactivo, cuya fuente principal es la resina de las hojas y tallo. Funciona principalmente como un agonista parcial en los receptores CB1 y CB2, estas características lo convierten en el homólogo morfofuncional de la anandamida (Figura 4). Además, el $\Delta 9$ -THC tiene un perfil farmacológico parecido al $\Delta 8$ -THC (un derivado del THC), pero con efectos más potentes. ⁽¹⁶⁾

En otros artículos se expone que además de actuar sobre estos receptores, teniendo un efecto más potente sobre el CB1, también se une a receptores GPR55 (agonista a dosis bajas y antagonista a dosis altas) y receptores TRPV-5. ⁽¹⁰⁾

Figura 4: Similitud estructural entre la AEA y el THC. ⁽¹⁷⁾



El CBD es el principal componente no psicoactivo de la planta *Cannabis sativa*. A este compuesto se le atribuyen gran cantidad de potenciales propiedades terapéuticas interesantes, tales como capacidades antioxidantes, antiinflamatorias, ansiolíticas, antipsicóticas, antidepresivas y neuroprotectoras, por citar algunas. Aunque el mecanismo concreto se desconoce, se ha propuesto que el CBD realiza estas funciones a través de su interacción con diferentes receptores entre los que se encuentran GPCRs (CB1/2, receptor de serotonina 5HT1A, receptor de adenosina A2A, GPR55), canales iónicos (TRPV) y receptores nucleares (PPAR γ), siendo los receptores 5HT1A y TRPV sus principales dianas. Algunos de los efectos del CBD se han atribuido al antagonismo del receptor GPR55 produciendo un efecto antiproliferativo. A diferencia del THC, el CBD presenta baja afinidad por el receptor CB1 sobre el que se ha propuesto que actuaría como modulador alostérico negativo, reduciendo la activación inducido por THC o los endocannabinoides. ^(10; 18)

Se conocen actualmente otros fitocannabinoides como el THCV (tetrahidrocannabivarina), el CBN (cannabinol), CBC (cannabicromene), o el CBL (cannabiciclol) ⁽¹⁰⁾; cuyas propiedades y características no serán expuestas aquí por no ser de interés para los objetivos del trabajo.

Mecanismo de acción de los cannabinoides.

La señalización endocannabinoide difiere de otros mecanismos de señalización en el SNC; en este caso, pareciera actuar de manera retrógrada, esto quiere decir que la estimulación de la neurona post-sináptica desencadena la biosíntesis de AEA y 2-AG, que son liberados y transportados hacia los receptores CB1 que se encuentran a nivel pre-sináptico. ^(3; 10) Es importante recordar en este punto que, aunque los receptores CB2 también pueden activar una señalización retrógrada, tienen muy baja concentración en el SNC, por tanto, hacemos referencia solo al receptor CB1 por ser más abundante en la sinapsis nerviosa.

Una vez que los endocannabinoides se acoplan al receptor y provocan su activación, la proteína Gi/o inicia la cascada de señalización que regula canales de calcio y potasio lo que, finalmente, suprime la biosíntesis de estos neurotransmisores. El efecto modulador estaría mediado por este acoplamiento de los cannabinoides a sus receptores, inhibiendo los canales presinápticos de Ca²⁺ y/o activando los canales presinápticos de K. ⁽¹⁹⁾

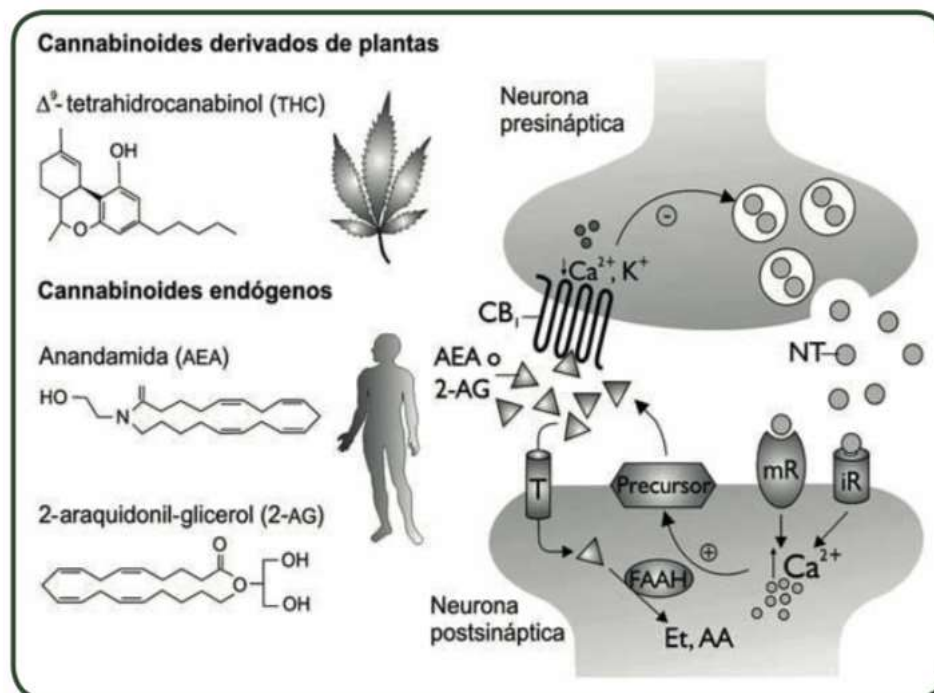
Es importante considerar que la activación de CB1 inhibe la neurotransmisión; por lo tanto, el resultado final de la cascada de señalización endocannabinoide depende de la naturaleza de las células participantes. Por ejemplo, en el caso que el receptor se active en neuronas glutamatérgicas, la señalización será globalmente inhibitoria; por el contrario, si la estimulación del receptor se produce en neuronas GABAérgicas, el efecto será "desinhibitorio" (excitatorio). Los efectos desencadenados serían, dependiendo del neurotransmisor, tanto de tipo inhibitorio como estimulante, sobre la liberación de L-glutamato, GABA, noradrenalina (NA), dopamina (DA), serotonina (5-HT) y acetilcolina (Ach). ⁽¹⁹⁾

Los endocannabinoides son recaptados de la sinapsis por un transportador de membrana específico. Una vez en el citoplasma, son degradados por la enzima amidohidrolasa de ácidos grasos (fatty acid hydrolase o FAAH) a ácido araquidónico y etanolamina. ^(15; 19)

En resumen, la cascada de señalización intracelular incluye (Figura 5):

1. Llegada del impulso nervioso y despolarización de la terminal presináptica
2. Liberación presináptica del neurotransmisor
3. Unión del neurotransmisor al receptor postsináptico
4. Entrada de calcio en el elemento postsináptico
5. Síntesis del endocannabinoide en el elemento postsináptico
6. Difusión del endocannabinoide a través de la membrana plasmática en el elemento postsináptico y salida al espacio sináptico
7. Unión del endocannabinoide al receptor CB1 a nivel presináptico
8. Inhibición de la liberación del neurotransmisor correspondiente a través de la activación de una proteína Gi/o, la inhibición de la enzima adenilato-ciclase, el bloqueo de la entrada de calcio y el aumento en la conductancia de potasio.
9. Inhibición de la liberación de la vesícula y la posterior neurotransmisión.

Figura 5: Estructura química del THC, AEA, 2AG a la izquierda; sinapsis mediada por endocannabinoides a la derecha. ⁽¹⁰⁾



Farmacodinamia de los fitocannabinoides

Los efectos de los cannabinoides exógenos están en relación directa con la localización del receptor, el estado fisiológico y la modulación farmacológica. Cada sustancia actúa de forma diferente, por tanto los efectos variaran también en dependencia del cannabinoide aislado, la concentración, la forma de consumirlo, la edad del paciente y sus antecedentes patológicos, etc.

La presencia de receptores CB_1 en la sustancia gris periacueductal, médula espinal y nervios periféricos, permite la disminución de la excitabilidad de membranas neuronales y con ello la liberación de neurotransmisores mediadores del dolor como el glutamato, cuando son activados. Este mecanismo analgésico no está precisado por completo, pero existe una base anatómica y fisiológica para avalarlo. ⁽²⁰⁾

En otras bibliografías se hace referencia a un gran aumento de endocannabinoides en situaciones de traumatismo, lesión tisular o inflamación, en un intento de provocar un efecto analgésico endógeno. Debido a ello, una de las estrategias farmacológicas consiste en bloquear los enzimas que degradan los endocannabinoides y así aumentar la analgesia endógena sin los efectos secundarios sistémicos. ^(21; 22) Es decir que, dados los efectos inhibitorios de la activación de los receptores en zonas asociadas a la transmisión del dolor, los cannabinoides poseen propiedades analgésicas, antiespásticas y antiinflamatorias.

Las sustancias o tratamientos farmacológicos eméticos estimulan fibras vagales aferentes en el tracto gastrointestinal que conducen la información al núcleo del tracto solitario, o bien acceden al sistema nervioso central a través del área postrema. A este nivel, la liberación presináptica de serotonina activa receptores postsinápticos serotoninérgicos que finalmente desencadenan náusea. Fisiológicamente, este mecanismo está limitado por la liberación desde la neurona postsináptica de endocannabinoides (2-AG), que actúan sobre el receptor CB1 en la neurona presináptica disminuyendo la liberación de serotonina. Se desconoce el mecanismo antiemético exacto de los fármacos cannabinoides, pero en base a este proceso fisiológico se postula que el mecanismo se base en la inhibición de la transmisión serotoninérgica.

Algunos estudios señalan la acción de los cannabinoides a través de receptores CB1 en el tracto solitario y también un posible efecto antiemético periférico a través de receptores CB1 intestinales. ⁽²⁰⁾ Una posible explicación es que los agentes antieméticos más usados en cáncer son los antagonistas del receptor 5-HT₃, y los cannabinoides también inhiben este receptor directamente. Se cree que el CBD puede actuar como un modulador del receptor 5-HT₃ y agonista indirecto de autoreceptores 5-HT_{1A}. ⁽²²⁾

Existe una elevada densidad de receptores CB1 en los ganglios basales y en el cerebelo; la inhibición de estos circuitos a través de la activación de los receptores por cannabinoides resulta en un enlentecimiento motor. ⁽²³⁾ El sistema endocannabinoides juega un papel decisivo en el control del movimiento, que podría ser usado a favor de enfermedades que cursan con hiperquinesia como la Corea de Huntington o el Síndrome de Tourette. Por otro lado, antagonistas de estos receptores podrían usarse en hipoquinesias como el Parkinson.

Esta misma acción inhibitoria, dada la concentración elevada de receptores CB1 en los ganglios basales y el cerebelo, es la causante de la pérdida de algunas habilidades motoras. Este efecto depende del tipo de trabajo y la experiencia previa con la marihuana, disminuyendo con el tiempo. En general, se afectan trabajos motores que requieren atención como escribir a mano, conducir un auto o el uso de maquinaria, inclusive el habla en algunos casos. No sucede lo mismo con el caminar o montar bicicleta, por ejemplo. ⁽²⁴⁾

Otro sitio de la estructura nerviosa donde hay un alto número de receptores CB1 es el hipocampo. El consumo de una dosis lúdica de cannabinoides, sobre todo con mayor contenido de CBD, disminuye la actividad neuronal del hipocampo y altera la memoria a corto plazo. ^(23; 24)

El CBN también posee propiedades psicoactivas; sin embargo, éstas son mucho menores que las descritas para el Δ^9 -THC. El CBN presenta mayor afinidad por el receptor canabinoide CB2 que por el CB1; su acción sobre el receptor CB2 en esplenocitos (macrófagos del bazo) y timocitos (macrófagos del timo) es la misma que la de los CB1: inhibir a la adenilato ciclasa y reducir la actividad de la proteína cinasa A y de los factores de transcripción dependientes del AMPc. Esta reducción implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleucina-2 (IL-2), lo cual podría contribuir a explicar la capacidad de inmunomodulación atribuida a los cannabinoides. ⁽²⁵⁾ Por mecanismos de inhibición similares, la activación del receptor CB2 por el THC, crea un efecto antiinflamatorio. Igualmente, disminuyen la leucodiapédesis, incrementan la producción de interleucina 1 (IL-1) y reducen la producción de factores antivirales tipo interferón. ⁽²⁶⁾

Se consideran inmunomoduladores porque se han encontrado resultados a estudios no enfocados en el uso del cannabis, en que los pacientes con otras enfermedades graves que consumían cannabis tenían un número mayor de células inmunitarias activas que el resto. Pero se desconoce con exactitud la relación directa de estos resultados con el cannabis. ^(24; 25) Es decir, aunque se consideran inmunomoduladores, el principal efecto encontrado y fisiológicamente comprobado es la inmunodepresión. Esta interacción altamente riesgosa podría utilizarse en favor de pacientes con enfermedades autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Crohn, o la esclerosis múltiple, que encuentra también a su

favor las propiedades analgésicas y neuroprotectoras. Por otro lado, este mecanismo de inmunosupresión podría ser fatal para pacientes con inmunodeficiencia como los seropositivos.

Considerando que los receptores CB1 y CB2 se expresan en la retina, los CNBS a través de la activación de estos receptores, podrían ser capaces de reducir el incremento de la presión intraocular propia del glaucoma y evitar la disminución de la capacidad visual. ⁽²³⁾

En estudios recientes se ha demostrado que al infundir CBD de forma sistémica o local en ciertas regiones corticales prefrontales como la corteza prelámbica e infralámbica, núcleo de la estría terminalis, la sustancia gris periaqueductal y la amígdala, se produce un efecto ansiolítico; el mecanismo de acción por el que lo logra no está del todo definido. El CBD presenta poca afinidad por los receptores cannabinoides, estimulando de forma indirecta al receptor CB1, regulador de los procesos de ansiedad, e inhibiendo la enzima FAAH y aumentando así la concentración del endocannabinoide anandamina. Recientemente, se ha demostrado que el CBD también impide la recaptación de la anandamina al bloquear la proteína encargada de su transporte intracelular (FABP). ⁽²⁷⁾

Otros estudios exponen que el CBD tiene un efecto ansiolítico agudo dosis-dependiente. A dosis bajas o intermedias, estimula los receptores 5-HT1A (serotonérgicos) de las áreas cerebrales relacionadas con la ansiedad, lo que se ha comprobado al administrar antagonistas del 5-HT1A a la par que CBD, observando la reducción del efecto ansiolítico. A dosis altas el CBD estimula el receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1), no pareciendo que afecte de forma positiva ni negativa a la ansiedad, pero sí observándose un efecto analgésico con su activación. ⁽²⁸⁾

Se ha comprobado en modelos animales de dolor neuropático que el tratamiento con dosis bajas de CBD (5 mg/kg/día) provoca su efecto ansiolítico mediante la activación del receptor 5-HT1A y su efecto analgésico mediado por los receptores TRPV1. También se observó que regenera la neurotransmisión serotoninérgica deteriorada en condiciones de dolor neuropático. En el año 2018 se realizó un estudio cuyos resultados se contraponen a los anteriores, siendo los receptores endocannabinoides los asociados a los efectos ansiolíticos

agudos provocados por el CBD, en lugar de por los receptores 5-HT1A como defienden la mayoría de los estudios realizados en esta materia. También demostró que el efecto ansiolítico del CBD se acompaña de un aumento de la neurogénesis hipocampal. ⁽²⁸⁾

También se muestra que el consumo de cannabis con THC en pacientes que presentan ansiedad tienen tendencia a ver agravados los síntomas de la patología, además que el THC contrarresta los efectos de los medicamentos ansiolíticos. Los efectos adversos a largo plazo que puede producir el CBD son pocos, el efecto más común es la presencia de insomnio cuando un usuario habitual cesa su consumo de forma abrupta. Ocurre algo similar en pacientes que consumen CBD para tratar la depresión o la ansiedad, pudiendo presentar síntomas como irritación o que se avive la patología. La adicción al CBD es poco común, ya que éste no se une al receptor CB1, al que se une el THC para provocar esa sensación de euforia y diversión, lo que hace que no exista esa intensa necesidad de consumir CBD. ⁽²⁹⁾

Esto quiere decir que el THC y el CBD, tanto en el comportamiento humano como farmacológicamente, tienen efectos diametralmente opuestos. Al contrario que el THC, que por su naturaleza psicotrópica provoca respuestas de ansiedad y conductas psicóticas, el CBD tiene efectos ansiolíticos y antipsicóticos, no es una sustancia psicoactiva, no está asociado a un desarrollo de tolerancia o síndrome de abstinencia tras su retirada, y no posee potencial adictivo. El sistema endocannabinoide (y dentro de él especialmente los receptores CB1) se encuentra en una posición ideal para modular la plasticidad neuronal de los circuitos de miedo y ansiedad, ya que está muy presente en áreas asociadas al procesamiento del miedo, y a la cognición, regulación de emociones, comportamientos defensivos y sus respuestas fisiológicas; entre ellas la corteza prefrontal, hipocampo, amígdala, núcleo de la estría terminalis, hipotálamo, sustancia gris periacudectal y núcleos adrenérgicos. A dosis bajas, el CBD tiene efectos ansiolíticos y analgésicos por su alta afinidad a los receptores TRPV1 y 5-HT1A, y en dosis altas tiene efecto contrario en cuanto a la ansiedad, pues activa los receptores CB1. En caso de plantearse el uso de cannabis como tratamiento para la ansiedad, debe descartarse por completo el uso del THC y considerarse solamente al CBD y en dosis muy bajas.

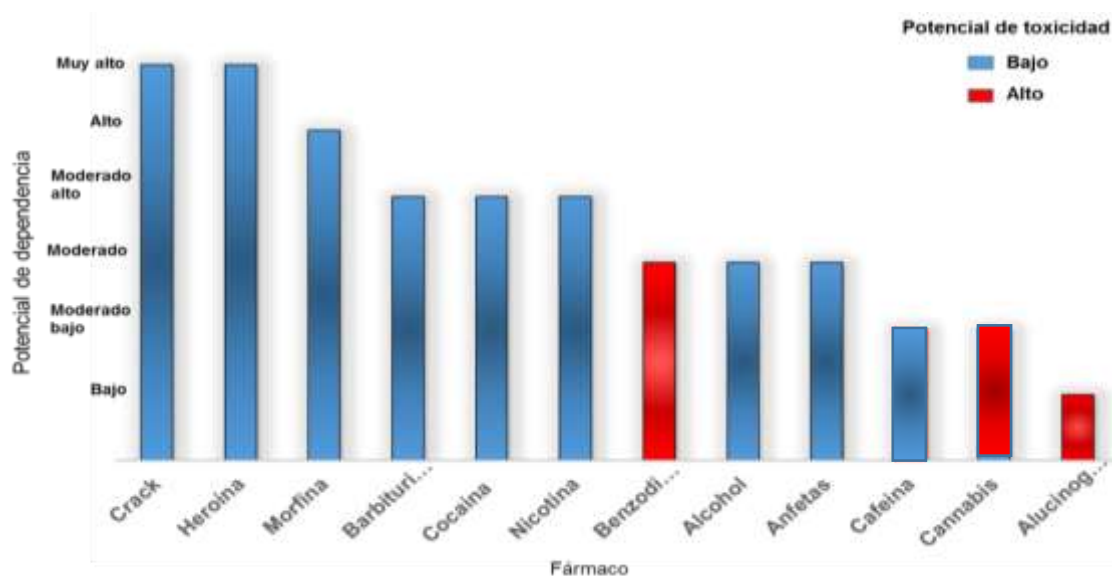
Los análisis sobre los medicamentos actuales para tratar la ansiedad, dan a entender que aunque pueden eliminar la ansiedad en el paciente, presentan muchos inconvenientes como que, los ansiolíticos menos perjudiciales para la salud del individuo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS/ISRN), tienen baja adherencia inicial por el agravamiento de la ansiedad y el nerviosismo, hecho que genera el uso de otros más perjudiciales, las benzodiazepinas, cuyos efectos son devastadores para la capacidad cognitiva y pueden conllevar efectos negativos persistentes en el tiempo tras su consumo durante más de 6 meses. Todo esto postula al CBD como candidato para la creación de un fármaco más completo y eficiente contra la ansiedad. ⁽³⁰⁾

El THC también activa el sistema mesolímbico dopaminérgico (de recompensa) del cerebro que gobierna la respuesta a comportamientos placenteros saludables, como el sexo y la comida. Al igual que la mayoría de las drogas que las personas usan en forma indebida, el THC estimula las neuronas del sistema de recompensa del cerebro, que liberan dopamina en cantidades mayores de las que se observan normalmente en la respuesta a estímulos gratificantes naturales. Las estimaciones de la cantidad de personas adictas a la marihuana son controversiales, en parte porque los estudios epidemiológicos del abuso de drogas a menudo usan la dependencia como sustituto de la adicción, a pesar de que es posible ser dependiente sin ser adicto. Esos estudios sugieren que el 9% de las personas que consumen marihuana se volverán dependientes de la droga, y el porcentaje aumenta al 17% en quienes comienzan a consumir la droga en la adolescencia. ⁽³¹⁾

En base a datos experimentales se ha analizado comparativamente el potencial de dependencia de sustancias con diferente acción farmacológica, así como el margen de seguridad en relación a toxicidad aguda. Los resultados sitúan en cabeza como “potencial muy alto” a opiáceos como la heroína y estimulantes como el crack, seguidos por la morfina como “potencial alto”. A continuación, como “potencial moderado alto” se encuentran depresores como los barbitúricos y estimulantes como la cocaína y la nicotina; y como “potencial moderado” las benzodiazepinas, el alcohol y las anfetaminas. En un “potencial moderado bajo” encontramos la cafeína y cannabis, y finalmente, como “potencial bajo” los alucinógenos. Por otro lado, el estudio sobre los márgenes de seguridad en relación a toxicidad aguda, sitúa como sustancia con márgenes de seguridad de “muy pequeños a

moderados” a: heroína, crack, morfina, cocaína, nicotina, barbitúricos y alcohol; y de “grandes a muy grandes” a benzodiazepinas, alucinógenos y cannabis.⁽³²⁾ (Gráfico 1)

Gráfico 1: Resultados de estudios comparativos de potencial de dependencia y potencial de toxicidad de determinados fármacos.



Los resultados de este estudio comparativo de farmacodependencia y toxicidad aguda indican que el cannabis posee un potencial de dependencia de moderado bajo, por debajo de la morfina, los barbitúricos o las benzodiazepinas que usamos en la práctica médica; y un potencial de toxicidad elevado, por encima, incluso, del crack, la heroína y la cocaína.

Farmacocinética.

Los cannabinoides pueden ingresar en el organismo de varias formas: Por inhalación del humo procedente de pipas de agua o de cigarrillos, lo que produce una rápida absorción, por ingestión oral de bebidas o alimentos sólidos, con una absorción más lenta, por medio de aerosoles o pulverizadores, en forma de gotas en los ojos, por administración rectal, para evitar los problemas de absorción y las primeras etapas de degradación asociadas a su ingesta oral, y la intravenosa, que requiere la disolución del THC en alcohol y su mezcla con una infusión salina. El grado de absorción depende del tipo de preparación utilizada, de la combustión de la mezcla y del tiempo empleado en ingerirlo.

La ingestión de los cannabinoides por vía oral da lugar a unos niveles plasmáticos de THC inicialmente más bajos que cuando se inhala. Por vía oral, su biodisponibilidad se ve reducida por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, por el metabolismo hepático e intestinal, así como por su acceso a la circulación enterohepática. La administración oral conduce a unos niveles plasmáticos mucho más erráticos que los observados después de fumar. ⁽³¹⁾

Solo un 3% del THC presente en sangre está en forma libre. Dadas sus propiedades hidrófobas, se une a diferentes componentes plasmáticos. Un 9% está unido a las células sanguíneas. Otro 60% lo está a las lipoproteínas plasmáticas y el resto a albúmina. En cuanto a su distribución en los tejidos corporales, el THC es captado del plasma en un 70% por los tejidos y el resto es metabolizado. ⁽³³⁾

La paulatina liberación del THC, desde estos almacenes tisulares a la sangre, enlentece la caída de los niveles plasmáticos de este compuesto, tras el cese de su administración. Esto prolonga su presencia en sangre y la posterior entrada al cerebro. Esta distribución es similar a la obtenida usando CBD. La estructura molecular de los cannabinoides les confiere una de sus principales características fisicoquímicas: elevada hidrofobicidad. Esta propiedad condicionará su farmacocinética, provocando que estas moléculas tiendan a distribuirse en tejidos lipófilos. De ahí se redistribuye y aproximadamente el 80-90% se almacena en el tejido adiposo. Desde este tejido, el THC se irá eliminando gradual y lentamente en un proceso que dura semanas. Esta podría ser la explicación de la ausencia de un síndrome de abstinencia, tras la suspensión de su ingesta, a diferencia de lo que ocurre en la adicción a opiáceos, y su eliminación lenta y gradual explica que tras un examen de drogas en sangre u orina no se pueda confirmar un consumo reciente. ⁽³³⁾

Solo una mínima cantidad de este compuesto es eliminada del cuerpo en su forma original, mientras que la mayor parte aparece en forma de metabolitos en heces (un 68%) o en orina (12%). La droga está también presente en otros tejidos y fluidos biológicos como el pelo, la saliva y el sudor. La mayor parte del metabolismo ocurre en el hígado, aunque también puede producirse en otros órganos como el pulmón y el intestino.

Tras su administración intravenosa, el máximo de psicoactividad se alcanza 15 minutos después del máximo de THC en sangre. Este intervalo es más amplio tras la administración oral. Se produce 2 horas después de la administración de la droga y una hora después del máximo plasmático de THC. El metabolismo del CBD es bastante complejo, habiéndose catalogado unos 83 metabolitos. ⁽³²⁾

Los metabolitos procedentes de la degradación de los cannabinoides son eliminados en forma de ácidos libres o conjugados con glucurónico o con ácidos grasos. Los glucuronatos así formados se almacenan en el cuerpo durante períodos relativamente prolongados de tiempo y pueden llegar a ser detectados en la orina varias semanas después del consumo de los cannabinoides. ^(31; 32) (Tabla 1) También se ha podido demostrar en ratas preñadas que los cannabinoides pueden pasar a través de la placenta desde la sangre materna a la fetal. Durante el embarazo, los niveles presentes en los fetos corresponden aproximadamente al 10% de los niveles plasmáticos maternos. La exposición repetida a múltiples dosis produce la acumulación de dichos compuestos en los fetos, ya que éstos no parecen disponer todavía de los mecanismos necesarios para su degradación. Los cannabinoides también son excretados en la leche materna durante la lactancia, lo que implica la exposición de las crías a este compuesto. ⁽³³⁾

Tabla 1: Cuadro resumen de las vías de administración del cannabis. ⁽¹⁰⁾



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE PREPARADO	INICIO DE ACCIÓN (MINUTOS)	DURACIÓN (HORAS)	VENTAJAS	INCONVENIENTES	POSIBLES APLICACIONES
INHALACIÓN (VAPORIZACIÓN)	<ul style="list-style-type: none"> •Flores •Extractos •Aceites 	5-10	2-4	<ul style="list-style-type: none"> •Efecto rápido •Elevada biodisponibilidad •Fácil de evitar sobredosificación 	<ul style="list-style-type: none"> •Presencias de restos de toxinas •Efecto poco duradero •Requiere administración frecuente •Difícil manejo para el paciente 	<ul style="list-style-type: none"> •Crisis agudas •Síntomas agudos
ORAL	<ul style="list-style-type: none"> •Extractos •Aceites 	60-180	6-8	<ul style="list-style-type: none"> •Poco olor, práctico y discreto •Fácil dosificación •Efecto prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> •Efecto lento •Riesgo de sobredosificación por inicio de acción largo •Absorción variable 	<ul style="list-style-type: none"> •Enfermedades crónicas
TÓPICA	<ul style="list-style-type: none"> •Cremas •Ungüentos •Lociones 	Variable	Variable	<ul style="list-style-type: none"> •Sin efecto sistémico •Efecto localizado •Ausencia de efecto psicoactivo •Fácil aplicación •Efecto prolongado 	<ul style="list-style-type: none"> •Poca penetrabilidad •Efecto localizado 	<ul style="list-style-type: none"> •Tratamientos locales superficiales •Afectaciones de la piel •Dolor músculo-esquelético y neuropático
RECTAL	<ul style="list-style-type: none"> •Supositorios 	Variable (15-30)	Variable (6-8)	<ul style="list-style-type: none"> •Psicoactividad reducida •Fácil aplicación 	<ul style="list-style-type: none"> •Baja biodisponibilidad (variable según formulación) 	<ul style="list-style-type: none"> •Niños/gente mayor •Síntomas gastrointestinales

Conclusiones

El sistema endocannabinoide es un sistema regulador de funciones, a través de la señalización intercelular, similar a la neurotransmisión. Los cannabinoides tienen efectos fisiológicos en casi todos los sistemas de órganos, con una preponderante acción en la regulación neuro-inmuno-endocrina.

Los fitocannabinoides, principios activos de la planta cannabis, pueden unirse a un receptor endocannabinoide, y producir generalmente una inhibición de las acciones o funciones fisiológicamente normales. La diferente composición y acción de los fitocannabinoides es la causa de que los efectos observados al consumir la planta dependan de la relación entre las concentraciones de estos, muy distintos de los efectos obtenidos en el uso farmacológico profesional. La farmacodinamia de estas sustancias nos permite comprender sus propiedades neuroprotectoras, antiespásticas, antieméticas, inmunosupresoras, analgésicas, ansiolíticas o ansiogénicas y alucinógenas en dependencia de ciertos factores; además de su poco potencial de dependencia y alto nivel de toxicidad.

Las bibliografías que fueron revisadas para la realización de este trabajo, fundamentan la necesidad de investigar de forma más profunda todos los mecanismos de acción que utilizan los fitocannabinoides para producir sus efectos. La disponibilidad de mayor información sobre este tema propiciaría nuevos proyectos científicos dirigidos a implementar terapias alternativas basadas en las propiedades de los cannabinoides, y ofrecería datos científicos más esclarecedores que sustenten los motivos por los que el uso lúdico del cannabis es ilegal en tantos países, incluido Cuba.

Bibliografía

1. de Grado Sant Joan d'Alacant Junio M de TF. EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE COMO POTENCIAL BIOMARCADOR EN LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS [Internet]. 2022. Umh.es. [citado el 8 de abril de 2023]. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/28346/1/Castej%c3%b3n%20Grao%2c%20Isabel.pdf>
2. Sánchez Pérez E. Sistema endocannabinoide en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y su implicación en neoplasias ginecológicas. Universidad de La Laguna; 2021
3. Pazos MR, Núñez E, Benito C, Tolón RM, Romero J. Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2005;81(2):239–47. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305705001322>
4. Researchgate.net. [citado el 8 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dorian-Acevedo-2/project/Endocannabinoid-system-2/attachment/599dd07fb53d2ff30bdba5c9/AS:530593478909952@1503514751725/download/propuesta_tesis_doctoral.pdf
5. REVMEDUAS. Vol. 9. Universidad Autonoma de Sinaloa; 2019.
6. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán S. Cannabis y los sistemas exocannabinoide y endocannabinoide. Su uso y controversias. *Gac Med Mex* [Internet]. 2019;155(5):508–12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2019/gm195i.pdf>
7. Plancarte-Sánchez R, Mansilla-Olivares A, De Los Reyes-Pacheco VA, Meneses-González F. Aplicaciones terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gac Med Mex* [Internet]. 2019 [citado el 18 de febrero de 2023];155(3):307–18. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=87901>
8. Cannabinoides CB, Neurales en C. Vías de señalización por receptores de [Internet]. Seic.es. [citado el 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/11/6cbsneuralsig08.pdf>
9. Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan* [Internet]. 2017 [citado el 15 de abril de 2023];21(3):334–45.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000300014

10. Kratz JW, Garcia De Palau M. Formación en el uso profesional y responsable de cannabinoides y terpenos [Internet]. Kalapa.academy. [citado el 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://kalapa.academy/wp-content/uploads/2021/09/Manual-Kalapa-Clinic-primera-edicion.pdf>

11. Baque Rodríguez II, Santana San Lucas MF. Estudio comparativo de las propiedades farmacológicas de los principales metabolitos tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabinol presentes en la marihuana (*Cannabis sativa* L.). Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas; 2021

12. Fernández-Espejo E, Núñez-Domínguez L. La plasticidad sináptica mediada por endocannabinoides y «trastornos por consumo de drogas». *Neurología* [Internet]. 2019;37(6):459–65. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485319300106>

13. Lorenzo AT, Cabiya JJ. Cannabinoides sintéticos: Conocimiento, actitudes y conductas de uso en residentes de Puerto Rico. *Rev Puertorriquena Psicol* [Internet]. 2019 [citado el 18 de febrero de 2023];30(1):82–95. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7014569>

14. Sur S. INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL [Internet]. Cinvestav.mx. [citado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.cinvestav.mx/bitstream/handle/cinvestav/4087/SSIT0019128.pdf?sequence=1>

15. Researchgate.net. [citado el 8 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Dorian-Acevedo-2/project/Endocannabinoid-system-2/attachment/599dd07fb53d2ff30bdba5c9/AS:530593478909952@1503514751725/download/propuesta_tesis_doctoral.pdf

16. Chugá Alvarado, D. E. (2021). Descripción actualizada del uso terapéutico de los cannabinoides THC y CBD obtenidos a partir del cannabis (Bachelor's thesis, Quito: UCE). - Google Search [Internet]. Google.com. [citado el 18 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.google.com/search?q=Chug%C3%A1+Alvarado,+D.+E.+\(2021\).+Descripci%C3%B3n+actualizada+del+uso+terap%C3%A9utico+de+los+cannabinoides+THC+y+CB](https://www.google.com/search?q=Chug%C3%A1+Alvarado,+D.+E.+(2021).+Descripci%C3%B3n+actualizada+del+uso+terap%C3%A9utico+de+los+cannabinoides+THC+y+CB)

[D+obtenidos+a+partir+del+cannabis+\(Bachelor%27s+thesis,+Quito:+UCE\).&spell=1&sa=X&ved=2ahUKEwi6hYvNwZ_9AhU2QTABHTWoDgIQBSgAegQIBxAB](https://nida.nih.gov/es/download/1380/elcannabis-marihuana-reporte-deinvestigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4)

17. Nih.gov. 2019 [citado el 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/download/1380/elcannabis-marihuana-reporte-deinvestigacion.pdf?v=7fc7d24c3dc120a03cf26348876bc1e4>
18. Bedia Viscarolasaga I. Caracterización de la selectividad funcional y modulación alostérica de los ligandos THC, WIN 55,212-2, HU-210 y CBD sobre receptores cannabinoides. 2022.
19. Valderrama E, Andrea R. Búsqueda de moduladores del sistema endocannabinoide : síntesis y evaluación biológica de carbamoilos de anillos benzoimidazólicos, diseñados por acoplamiento molecular inducido, dirigidos a la enzima FAAH. 2021 [citado el 18 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.uc.cl/xmlui/handle/11534/52752>
20. de Los Cannabinoides AF. TRABAJO FIN DE GRADO [Internet]. 96.70.122. [citado el 5 de abril de 2023]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/BELEN%20PE%C3%91ALVER%20RUIZ.pdf>
21. Goicoechea García C, Sanz González M, Martínez García MÁ, Pascual Serrano D, Sánchez Robles EM. Resultados preclínicos de cannabinoides y dolor (algunos). Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2022 [citado el 5 de abril de 2023];29:3–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1134-80462022000200002&script=sci_arttext&tlng=pt
22. Herrero Trujillano M. Cannabis medicinal y cáncer: beneficios en dolor oncológico y otros síntomas relacionados. Rev Soc Esp Dolor [Internet]. 2022 [citado el 9 de abril de 2023];29:14–9. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462022000200004
23. Covarrubias-Torres N. Uso medicinal de la Marihuana. Anestesia en México [Internet]. 2019 [citado el 18 de febrero de 2023];31(2):49–58. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S2448-87712019000200049&script=sci_abstract
24. Scublinsky D. Uso de la marihuana medicinal en enfermedades reumáticas. Rev Argent Reumatol [Internet]. 2017 [citado el 5 de abril de 2023];28(3):7–11. Disponible en:

<http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S2362->

[36752017000300003&script=sci_arttext&tlng=en](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S2362-36752017000300003&script=sci_arttext&tlng=en)

25. de Investigación Sobre Cannabinoides SE. Guía Básica sobre losCannabinoides.

Disponible en: <https://www.seic.es/wp-content/uploads/2013/10/guiab%C3%A1sicacannab.pdf>

26. Biles M. El Cannabis y el Sistema Inmunitario: Una Ley de Equilibrio Complejo.

Disponible en: <https://www.projectcbd.org/es/wellness/el-cannabis-y-el-sistema-inmunitario-una-ley-de-equilibrio-complejo>

27. Gómez B, Isabel M. Terapias alternativas con cannabis en ansiedad y sintomatología relativa al sistema nervioso central. 2017

28. De la evidencia clínica y preclínica A. Papel Terapéutico del Cannabidiol en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Disponible en: https://addi.ehu.es/bitstream/handle/10810/54894/TFG_CarmonaBarragan_Carlota.pdf?sequence=2

29. Navarro CE. Sistema endocannabinoide y el rol del cannabis medicinal en el tratamiento de la espasticidad: una revisión narrativa. IATREIA; Disponible en: <https://revistas.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/view/350209>

30. Gelabert N, Javier J. Uso terapéutico de cannabidiol en trastornos de ansiedad. Universitat de les Illes Balears; 2022.

31. National Institute on Drug Abuse. ¿La marihuana es adictiva?. National Institute on Drug Abuse. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/la-marihuana-es-adictiva>

32. Gable, R. S. Toward a Comparative Overview of Dependence Potential and Acute Toxicity of Psychoactive Substances Used Nonmedically. Am. J. Drug Alcohol Abuse 19, 263–281 (1993)

33. Bobes -Amador J, Atance R, De Fonseca R, Bobes J, Calafat Far G-A. Editores: Julio Bobes - Amador Calafat. Disponible en: [https://www.uv.es/=cholz/Cannabis%20\(PND\).pdf#page=42](https://www.uv.es/=cholz/Cannabis%20(PND).pdf#page=42)

