

ARTÍCULO DE ACTUALIZACIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>

Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño

*Synthetic cannabis: toxicological effects, clinical use and designer drugs*Andrés Felipe Casadiego-Mesa¹ • Sara Margarita Lastra-Bello²

Recibido: 23/11/2014 Aceptado: 02/02/2015

¹ Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia.

² Departamento de Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: Sara Margarita Lastra-Bello. Carrera 45 No. 26-85, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia. Teléfono: (57 1) 3165000, Ext: 15120. Correo electrónico: smlastrab@unal.edu.co.

| Resumen |

La planta *cannabis sativa* tiene un largo historial de uso en el transcurso de la humanidad y, desde hace varias décadas, se ha retomado el interés por ella debido a su potencial terapéutico relacionado con diversidad de patologías. Sin embargo, el acercamiento a los aspectos toxicológicos, clínicos y terapéuticos de la planta, y sus derivados sintéticos se ha visto limitado, debido a las connotaciones culturales y legales que existen en la actualidad alrededor de su uso. Pues, dichos derivados sintéticos están siendo utilizados con fines recreativos, exponiendo a gran cantidad de personas a riesgos en su salud. En ese sentido, este artículo expondrá algunas generalidades sobre la planta, el sistema endocannabinoide y sus ligandos, su uso como droga de síntesis y su uso terapéutico, principalmente en las enfermedades neurodegenerativas del Parkinson y el Alzheimer.

Palabras clave: Cannabis; Endocannabinoides; Drogas diseñadas; Drogas/efectos de drogas; Enfermedades neurodegenerativas (DeCS).

.....
Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. Rev. Fac. Med. 2015;63(3):501-10. Spanish. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>.

Summary

The cannabis sativa plant has a long history of use in the course of humanity and, since a few decades ago, has gained attention because of its therapeutic potential associated with diverse

pathologies. However, the study of its toxicological, clinical and therapeutical properties, and its synthetic derivatives, has been limited due to cultural and legal connotations about its use. This is because such synthetic derivatives are being used for recreational purposes, exposing many people to health risks. Thus, this article will present some generalities about the plant, the endocannabinoid system and its ligands, its use as synthetic drug and its therapeutical use, especially in neurodegenerative diseases like Parkinson and Alzheimer.

Keywords: Cannabis; Endocannabinoids; Designer Drugs; Drugs/drug effects; Neurodegenerative Diseases (MeSH).

.....
Casadiego-Mesa AF, Lastra-Bello SM. [Synthetic cannabis: toxicological effects, clinical use and designer drugs]. Rev. Fac. Med. 2015;63(3):501-10. Spanish. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v63n3.47460>.

Introducción

La historia del uso de la marihuana con fines terapéuticos se remonta al año 2737 a.C., cuando fue incluida en la farmacopea china del emperador Sheng-Nung debido al beneficio que mostraba su uso en afecciones como los calambres, el dolor reumático y el menstrual. Desde entonces y hasta 1925, cuando en la Convención de Génova se incluyó en la lista de drogas ilegales y peligrosas, se utilizó en tratamientos tan diversos como el del dolor, las convulsiones, los espasmos y el vómito (1). La planta reapareció cuando estuvo en auge su uso recreativo en la década de los 60, lo que despertó el

interés de la comunidad científica, que desde 1964 se encargó del aislamiento y análisis de sus componentes. Aunque fue necesario esperar hasta los 90 para encontrar evidencia de una serie de receptores de membrana y sustancias endógenas que proporcionaban información sobre la existencia de un sistema endocannabinoide en el sistema nervioso (2). Los avances en el conocimiento del funcionamiento de este sistema, así como también el mayor conocimiento de los cannabinoides presentes en la planta y la interacción de éstos sobre el sistema endocannabinoide, ha conducido a la producción de sustancias de origen sintético que están siendo ensayadas como alternativa de uso terapéutico. Pero, al mismo tiempo ha sucedido el advenimiento del uso de cannabinoides sintéticos como drogas de diseño.

El sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide hace referencia al descubrimiento de un sistema endógeno constituido por receptores, ligandos endógenos y enzimas participantes en la síntesis y degradación de endocannabinoides, que contribuyen en conjunto a la regulación de diversas funciones entre las que se encuentran el aprendizaje y la memoria, la respuesta al estrés y el dolor, la regulación del sueño, los mecanismos de recompensa, la ingesta de alimentos, los movimientos y el control de la postura; además de servir como modulador en distintos sistemas como el inmunológico, cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo (3), e incluso en el desarrollo neuronal (4). En este sistema, se han descrito principalmente

dos receptores cannabinoides, el CB1 y el CB2, los cuales pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (5). El primero, se encuentra en mayor abundancia en áreas del sistema nervioso central, relacionadas con la actividad motora (ganglios basales y cerebelo), de memoria y aprendizaje (hipotálamo), de las emociones (amígdala) y endocrinas (hipotálamo y médula espinal) (6); aunque se han encontrado también en órganos y tejidos periféricos. El segundo, el receptor CB2, tiene una presencia mayor en las células de los sistemas inmune y hematopoyético (1).

Receptores CB1

La expresión de este receptor es mayoritariamente presináptica en axones y terminales nerviosos, aunque también puede estar en dendritas y somas de las neuronas (1). Su presencia en el hipocampo se ha relacionado con los efectos negativos que tienen sus agonistas en la memoria, cognición y aprendizaje. Por su parte, su presencia en los ganglios basales podría tener un papel importante en la regulación motora, como se evidencia en algunos casos de Parkinson, en los cuales hay una disminución en la unión de los endocannabinoides con los receptores CB1 (7,8). Además, su activación en el núcleo *accumbens* activa el circuito de recompensa dopaminérgico, por lo que el uso de antagonistas selectivos parece prometedor en el tratamiento de las adicciones (7). Estos efectos son posibles debido a que la activación del receptor CB1 modula la liberación de otras sustancias endógenas tan diversas como la acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, dopamina, GABA y D-asparato (8) (Véase Figura 1).

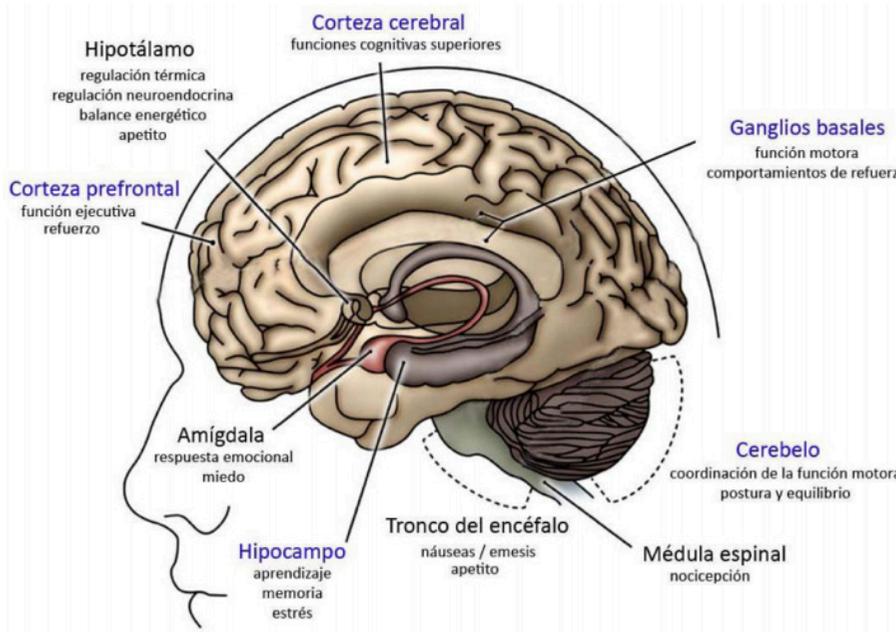


Figura 1. Regiones que expresan el receptor CB1 y funciones en las que intervienen. Fuente: (2).

Receptores CB2

El uso de agonistas CB2 como HU-308 o JWH-133 ha dado evidencia de que estos receptores tienen un papel mediador en procesos como la reducción de la presión sanguínea, la inhibición de la motilidad intestinal, las acciones antiinflamatoria y analgésica a nivel periférico (9). Dichas propiedades antiinflamatorias han sido estudiadas en procesos isquémicos, en los cuales se ha visto que reduce la excitotoxicidad al disminuir la producción de moléculas antiinflamatorias en las células microgliales y astrocitos (7). En cuanto a su acción analgésica, se ha dicho que actúa de forma similar a cuando se utilizan ciertos agonistas opioides (10). Sin embargo, se debe tener en cuenta que los efectos de la activación de este receptor aún tienen muchas incógnitas, debido a que su estudio ha sido menor al del receptor CB1 (7), por lo que se requiere de mayor investigación al respecto.

Ligandos cannabinoides

Con respecto a los ligandos de estos receptores, Benito-Sastre (1) y Reguero-Acebal (2) hacen una división de éstos en tres categorías que son resumidas a continuación.

Endocannabinoides

Son compuestos lipídicos derivados de la degradación de fosfolípidos de membrana (11), que se sintetizan y liberan bajo demanda. Entre ellos se encuentran principalmente la anandamida o N-araquidonil-etanolamida, (AEA), que actúa sobre ambos receptores, y el 2-araquidonil glicerol (2-AG), también agonista CB1 y CB2, aunque en menor potencia que AEA. Además de estos dos, existen otros compuestos que, si bien no actúan directamente sobre los receptores cannabinoides, son potenciadores de AEA y 2-AG, por lo que se les considera en algunos casos como endocannabinoides. Algunos de éstos son la palmitioiletanolamida (PEA), estearoiletanolamida (SEA), oleoiletanolamida (OEA), araquidonilglicina, 2-lineoilglicerol y oleamida (1).

Fitocannabinoides o cannabinoides naturales

Son 60 de los 400 compuestos que han sido descritos en la planta de la marihuana *cannabis sativa*, entre los cuales el más conocido es el Δ^9 Tetrahidrocanabinol (Δ^9 THC), que actúa sobre los dos receptores antes descritos. Otros, como el cannabinoil (CBN), tienen una mayor afinidad con los receptores CB2, o con ninguno de ellos, como en el caso del cannabidiol (CBD), por lo que sus efectos psicoactivos son hasta 10 veces menores a los que produce el THC. Así pues, son sustancias que se encuentran sólo en esta planta

y que son capaces de estimular los receptores del sistema endocannabinoide (1). Estos fitocannabinoides recién nombrados, han sido algunos de los más estudiados, debido a que han contribuido a comprender el funcionamiento de los cannabinoides exógenos en el sistema endocannabinoide y sus posibles usos terapéuticos. Con respecto al Δ^9 THC, Pertwee (12) afirma que posee una afinidad natural tanto con los receptores CB1 y CB2, lo que en parte explica los efectos asociados a este compuesto, como por ejemplo la disminución de la actividad motora, la hipotermia, la reducción del dolor y las acciones psicoactivas del *cannabis*. Por otra parte, el mismo autor afirma que, si bien el CBD posee menor afinidad con los receptores endocannabinoides, actúa indirectamente sobre ellos. Esto podría traer a su vez grandes beneficios terapéuticos, entre los que nombra las acciones antiinflamatorias, posibles efectos anticonvulsivos, antipsicóticos, ansiolíticos y antieméticos, aunque son necesarios estudios más exhaustivos. Por último, González *et al.* (13) mencionan que el CBN, al tener mayor afinidad con el receptor CB2 que con el CB1, actúa reduciendo la actividad de la proteína quinasa A, lo que podría explicar el papel en la regulación inmunológica de este compuesto, ya que dicha proteína participa en la regulación de la actividad inmune.

Cannabinoides sintéticos

En los cannabinoides sintéticos se encuentran: los agonistas clásicos, que mantienen la estructura de los fitocannabinoides, como el HY-210, DHM-cannabidiol, nabilona, dronabinol y ácido ajulémico; los agonistas no clásicos, que son análogos bicíclicos y tricíclicos del Δ^9 THC, como el CP-55244, CP-47497 y levonantradol; los aminoalquilindoles, que difieren bastante de los anteriores y cuyo principal representante es WIN-55212 y los eicosanoides, que son derivados principalmente de la estructura de AEA, pero más estables a la hidrólisis enzimática, como la metanandamida (ACEA), el ACPA y el O-1812. Como antagonistas se encuentran los selectivos CB1, AM251, AM281 y SR141716A —también conocido como Rimonabant—, y los antagonistas selectivos CB2 como el SR144528, AM630 y JTE907 (1).

Cabe resaltar que gran parte de la acción neuromoduladora que llevan a cabo estos receptores se realiza de forma presináptica. Esto es, que cuando se activan los receptores de la membrana postsináptica, ésta sintetiza precursores endocannabinoides y los libera en la hendidura sináptica. Así, éstos se acoplan a los receptores en la membrana presináptica, bloqueando la entrada de iones de calcio, facilitando la salida de iones de potasio e impidiendo la despolarización de la célula y, por tanto, la liberación de neurotransmisores como el GABA o el Glutamato, efectos que son mimetizados por algunos de estos fitocannabinoides y cannabinoides sintéticos (6).

Farmacocinética de los cannabinoides

En primer lugar, es necesario tener en cuenta que tanto el THC, como muchos otros de los metabolitos extraídos o sintetizados a partir de la planta *cannabis sativa*, son altamente lipofílicos y difícilmente solubles en agua, por lo que una estimación precisa de la farmacocinética de estos compuestos es complicada, pues su disolución es muy variable. Sin embargo, Grotenhermen (14) expone la farmacocinética del THC como un ejemplo representativo de lo que ocurre generalmente con éste y otros compuestos similares o derivados de éste, dependiendo de su vía de administración. Cuando se inhala, puede ser detectado en el plasma incluso pocos segundos después de hacerlo, con picos de concentración en el intervalo de 3 a 10 minutos. Cuando se ingiere, su absorción es lenta y errática, presentando la máxima concentración en plasma después de una o dos horas de su ingesta, lo que se debe en gran parte a que la sustancia es degradada por los ácidos estomacales. También existen otras vías de administración como la oftálmica, en la que se encuentra un pico de concentración a la hora de su aplicación; la sublingual, que tiene relativamente rápidos efectos, y la rectal, en la cual la biodisponibilidad se muestra muy variable, dependiendo de las características de los supositorios.

Con respecto a la distribución del THC y sus metabolitos, se asume que no existen procesos específicos de transporte o barreras que afecten su concentración en los tejidos, por lo que ésta dependería de las propiedades fisicoquímicas de esta sustancia (14). Así pues, el THC penetra rápidamente a través de los tejidos altamente vascularizados, lo que resulta en un rápido decrecimiento de la concentración en plasma. Como consecuencia de sus propiedades lipofílicas, se acumula en algunos tejidos poco vascularizados y en la grasa del cuerpo. Posteriormente, se da su metabolización, la cual ocurre principalmente en el hígado a través de hidroxilación microsomal y oxidación catalizada por enzimas del complejo citocromo P450 (14). Finalmente, el THC es eliminado como metabolitos ácidos en la orina (20-35%) y excremento (65-80%), lo que puede tardar incluso semanas debido a su acumulación en tejidos grasos (14).

Uso de cannabinoides sintéticos como drogas de diseño

En el año 2010, Ware y Arnaud-Trempe (15) realizaron un estudio sobre el potencial de abuso de un cannabinoide sintético, la nabilona, y concluyeron que su uso era poco común y marginal, debido principalmente a que producía menores efectos psicoactivos que la marihuana tradicional, era más difícil de conseguir y mucho más costosa. Este tipo de estudios, a simple vista, podrían proporcionar una

panorámica favorable sobre el poco uso de los cannabinoides sintéticos como drogas de abuso o con fines recreativos. Sin embargo, las llamadas a los servicios de asistencia en Estados Unidos relacionadas con efectos adversos de sustancias que contenían cannabinoides sintéticos aumentaron de 53 en el 2009 a 2500 el año inmediatamente posterior (16). Así pues, se ha encontrado que cannabinoides sintéticos como el JWH-018, desarrollado a partir de las investigaciones de John Huffman (profesor emérito de la Universidad de Clemson de Carolina del Sur), están siendo utilizados, junto con otros compuestos, en productos que se han popularizado entre los jóvenes como nuevas sustancias psicoactivas (17) y cuyo análisis toxicológico aún no ha sido realizado (18). Por esta razón, su consumo está convirtiéndose en un problema de salud pública (19).

Entre dichas sustancias figuran las mezclas herbales que han sido comercializadas como productos de uso en aromaterapia. Éstas contienen cannabinoides sintéticos que son agregados a las plantas para luego ser fumadas (20), a pesar de que son vendidas con la advertencia de que no son aptas para el consumo humano (21,22). Dichos productos se venden bajo distintos nombres, como por ejemplo: Yucatan Fire, Sence, Smoke, Skunk (23), Halo, Black Mamba, Damiana, Drolle, Zohai, Genie (24), y Spice, K2 y Kronik, que son las más populares en Europa, Estados Unidos y Australia respectivamente (20). Estas sustancias son atractivas a los jóvenes principalmente porque se muestran como una alternativa legal al consumo de cannabis (23) y porque poseen el valor agregado de ser difícilmente detectadas en pruebas tradicionales de orina (21,25), debido a la falta de estándares de análisis claros para estos compuestos (26).

El aumento en el consumo de estas sustancias ha provocado que los distintos países en que son comercializadas tomen medidas legales (17,20). Así, se ha prohibido la venta de productos que contengan ciertos cannabinoides sintéticos y se han realizado gran cantidad de incautaciones, como lo reporta la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (27). Esto se evidencia en el aumento de 23 casos de incautación de cannabinoides sintéticos en 2009 a 22000 en el 2011. Tal situación ha llevado a que los productores reemplacen los cannabinoides prohibidos por otros similares, lo que ha resultado, en muchos casos, en el uso de sustancias más potentes y con mayores riesgos para la salud de los usuarios. Por tal motivo, algunos autores argumentan que las políticas actuales sólo están contribuyendo a que las personas estén expuestas a peligros mayores (22,28). Cabe resaltar que el retraso en los esfuerzos regulatorios de estas sustancias se debe en parte a que no han podido ser clasificadas fácilmente como simples análogas del Δ^9 THC, debido a las múltiples variedades estructurales que presentan (29).

Otro hecho a tener en cuenta es que el tráfico de estas sustancias supone un riesgo adicional para sus usuarios; pues, si bien su producción es relativamente económica y existen laboratorios adecuados para su producción en Europa, hay alternativas mucho más lucrativas como su contrabando desde China. De tal manera, luego de ser manufacturados en este país, los productos herbales se transportan camuflados hacia Europa, en donde se utilizan metanol y solventes químicos para diluir los cannabinoides con las hierbas aromáticas. En seguida, las hierbas se secan y empaquetan para su distribución, la cual ocurre en gran parte a través de internet, a un costo que oscila alrededor de los 10 euros por gramo. Así, se ha dado lugar a la distribución de sustancias que muchas veces están contaminadas por productos derivados de ineficientes procesos de síntesis (30–33).

Epidemiología de los cannabinoides sintéticos como drogas de abuso

La prevalencia de consumo de estas sustancias en un estudio con 852 estudiantes de la Universidad de Florida (16) fue del 8%, siendo estas cifras mayores que la de otras drogas usuales en población universitaria como el LSD, la heroína, los sedantes y los esteroides anabólicos. En 2013, otros investigadores en Australia realizaron un estudio similar y encontraron que de las 316 personas que respondieron su cuestionario, 94% habían consumido estas mezclas herbales en los últimos 12 meses, 45% en el último mes y 7% lo hacían a diario. Según el reporte, la mayoría usa pipas de agua y la ingesta es el método menos común (20).

Con respecto al motivo de consumo, el 50% manifestó hacerlo por curiosidad, 39% porque era legal y 23% porque era más fácil de conseguir que la marihuana común. Según el estudio, las tiendas son el principal medio de consecución de la sustancia, seguido de internet, amigos, tiendas de adultos, familiares, *dealers* de droga y otros (20). Como motivos adicionales de consumo se han documentado también la potenciación de los efectos de la marihuana común y el control del síndrome de abstinencia de ésta (25).

En cuanto al análisis de estas sustancias, desde el 2008 se han podido identificar algunos cannabinoides sintéticos como sus componentes (22), entre los que se encuentran tres grandes grupos estructurales: las series John W. Huffman (JWH), los Ciclohexil Fenol (CP) y los Hebrew University (HU), a los que respectivamente corresponden los cannabinoides JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-210, JWH-250; el CP47,497, y el HU-210 (19,23,25). Cabe resaltar que el conocimiento actual sobre el Δ^9 THC no es suficiente para comprender los efectos que pueden generar

estas sustancias (22), debido a que su afinidad con los receptores cannabinoides es hasta 800 veces mayor, siendo más potentes (18). A esto se suma la gran variabilidad de sus concentraciones en los productos comercializados (28) y la presencia de contaminantes como el Clenbuterol, que produce una activación simpática al ser agonista de los receptores adrenérgicos β_2 (18). Tales condiciones pueden generar una mayor toxicidad de estas sustancias en comparación con el *cannabis* y una cantidad mayor de efectos adversos debido a su consumo.

Efectos del consumo de cannabis sintético en el ser humano

Como puede observarse en las Tablas 1 y 2, los efectos adversos asociados al consumo de cannabinoides son muy variados y se deben en gran medida, como se dijo anteriormente, al hecho de tener una mayor afinidad con los receptores endocannabinoides y a estar mezclados con sustancias que actúan sobre los receptores adrenérgicos β_2 . Además, el riesgo de desarrollar psicosis a través del consumo de cannabinoides sintéticos es más alto que con el *cannabis*, debido a que éste último no sólo tiene una menor acción en los receptores, sino que además tiene componentes con propiedades antipsicóticas como el cannabidiol (18,34).

Tabla 1. Efectos deseados y efectos adversos como consecuencia del consumo de cannabinoides sintéticos.

| Efectos deseados | Efectos adversos |
|---|--|
| Euforia, relajación, desinhibición, alteración de la percepción, alteración de consciencia. | <p>Neuropsicológicos: Psicosis, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, suicidio, alteraciones de la memoria, tolerancia, dependencia, alucinaciones, ataque de pánico, agresividad, comportamiento y pensamiento desorganizado, alucinaciones, ilusiones, paranoia, desregulación del estado de ánimo.</p> <p>Cardiovasculares: Hipertensión, taquicardia, dolor de pecho, infarto de miocardio, arritmia.</p> <p>Neurológicos: Convulsiones generalizadas, somnolencia, reflejos enérgicos, nistagmo, ataxia, dolor de cabeza.</p> <p>Neuromusculares: Hipertoncicidad, hiperflexión, hiperextensión, fasciculaciones.</p> <p>Gastrointestinales: Náuseas, vómito, anorexia, incremento del apetito.</p> |

Fuente: (18,21,23,28,35,36)

Tabla 2. Comparación de los efectos clínicos producto de la exposición a marihuana y cannabinoides sintéticos en los centros de intoxicación de Texas.

| Efecto adverso | Cannabinoides sintéticos | | Marihuana | |
|--------------------------|--------------------------|------|-----------|------|
| | Total: 418 | % | Total: 99 | % |
| Taquicardia* | 153 | 36.6 | 13 | 13.1 |
| Agitación/Irritabilidad* | 80 | 19.1 | 8 | 8.1 |
| Somnolencia/Letargo | 73 | 17.5 | 14 | 14.1 |
| Vómito | 62 | 14.8 | 8 | 8.1 |
| Alucinaciones/Ilusiones* | 47 | 11.2 | 2 | 2 |
| Hipertensión* | 40 | 9.6 | 3 | 3 |
| Náusea | 39 | 9.3 | 3 | 3 |
| Confusión | 37 | 8.9 | 7 | 7.1 |
| Mareo/Vértigo | 37 | 8.9 | 3 | 3 |
| Dolor de pecho | 29 | 6.8 | 9 | 9.1 |

*Diferencias estadísticamente significativas. Adaptado de Forrester *et al.* (24).

A propósito de lo anterior, es necesario considerar que el consumo de estas sustancias genera efectos adversos incluso en personas con un amplio historial de abuso de marihuana, lo que refleja la potencia que tienen estos compuestos sobre el sistema endocannabinoide. De hecho, un participante en un estudio, que tan sólo había ingerido la sustancia en forma de té, presentó complicaciones (23), y otro, en Hong Kong (37), llegó a presentar dos semanas completas de alteraciones mentales como consecuencia de estos cannabinoides, mostrando comportamientos y pensamientos desorganizados, irritabilidad y conductas inapropiadas en público. Son tan graves las reacciones adversas provocadas por estas sustancias que, en foros virtuales entre sus consumidores, éstos describen experiencias de paranoia durante la intoxicación aguda, resaca al día siguiente y algunos síntomas de dependencia y abstinencia (38).

Así pues, se puede observar que el uso recreativo de los cannabinoides sintéticos es un fenómeno complejo. Para facilitar su comprensión, se requiere combinar los esfuerzos científicos y políticos.

Es poco útil la investigación en humanos de los aspectos toxicológicos de algunos de estos cannabinoides, dado que están en constante cambio por las regulaciones de los diferentes países. Sin embargo, esto no quiere decir que no se deba realizar un análisis exhaustivo de estas sustancias para prevenir a sus usuarios sobre los daños potenciales a la salud asociados a su uso.

Aspectos terapéuticos de los cannabinoides

El descubrimiento y estudio del sistema endocannabinoide, así como de los ligandos tanto endógenos como exógenos de los receptores de este sistema, han contribuido a que en la actualidad se desarrollen diversas iniciativas que intentan dar uso a dicho conocimiento con fines terapéuticos. Específicamente, se intenta dilucidar si el sistema cannabinoide está implicado en la aparición y/o mantenimiento de estados patológicos en los seres humanos. Así pues, se habla de que la hiper o hipofuncionalidad del sistema involucrada en los estados patológicos podría ser modificada a través de la administración de productos derivados de la planta *cannabis sativa*, que sirvan como agonistas o antagonistas, según sea necesario, generando así diversos efectos terapéuticos benéficos para las personas (39). En ese sentido, se han desarrollado diversos estudios como los que se mencionarán a continuación.

Alzheimer

En los últimos años, las estructuras endocannabinoides han sido de especial interés debido a los potenciales efectos terapéuticos que tienen en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La característica principal de estas enfermedades es la lenta y progresiva pérdida neuronal en áreas específicas del cerebro; además, pueden causar disfunciones cognitivas, motoras o comportamentales (40), debido a factores tan diversos como la deposición beta amiloide (βA), la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, entre otros (41).

Una de las enfermedades neurodegenerativas más conocidas es la Enfermedad de Alzheimer (EA), que podría conceptualizarse a través de tres características principales: la presencia de deposición de pequeños péptidos βA en forma de placas neuríticas, la acumulación intraneuronal de proteína Tau (PT) hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares y la pérdida de sinapsis funcionales como consecuencia de las dos condiciones anteriores (41). Las placas neuríticas tienden a aparecer en primer lugar en la corteza orbitofrontal y el córtex temporal, para luego extenderse en toda la corteza, el diencéfalo e incluso el cerebelo en etapas avanzadas de la enfermedad. Los ovillos neurofibrilares, por su lado, aparecen cerca del tronco cerebral, luego en la corteza entorrinal y, al igual que las placas, tienden a extenderse por todo el cerebro. Estas apariciones pueden darse sin presencia de síntomas durante décadas; sin embargo, cuando éstos aparecen, el deterioro se hace cada vez más rápido y progresivo (11).

Hasta el momento, los fármacos utilizados en el tratamiento de la EA no han dado resultados del todo satisfactorios, por

lo que en la actualidad se ha creado gran expectativa por los potenciales de los medicamentos dirigidos al sistema endocannabinoide, ya que no sólo han logrado los resultados de los fármacos actuales, sino que además han mostrado en ocasiones una mayor potencia en el alivio de los síntomas (42). Ejemplos de esto son los casos relatados por Aso et al. (11), en los que intervenciones con Dronabinol y Nabilona—cannabinoides sintéticos agonistas de los receptores del sistema endocannabinoide— mostraron una disminución en las alteraciones comportamentales, incluso en los que antipsicóticos y ansiolíticos mostraban pocos resultados. Además, se demostró que contribuían al aumento de peso en estos pacientes con EA, debido a que estimulan el apetito (43).

A pesar de lo anterior, la introducción de cannabinoides en el ámbito médico con fines terapéuticos se ha visto obstaculizado por algunos efectos secundarios de estas sustancias. Como respuesta a esto, se ha defendido la idoneidad de otro compuesto cannabinoide, el Cannabidiol (CBD), el cual muestra una buena tolerancia en humanos y no genera efectos cognitivos o acciones psicoactivas, pues no actúa directamente sobre los receptores CB1 y CB2. Este compuesto ha mostrado importantes acciones en el tratamiento de la EA, debido a que es capaz de disminuir la toxicidad inducida por los péptidos beta amiloides y previene la formación de ovillos neurofibrilares, al impedir la hiperfosforilación de la proteína Tau (40).

A parte del CBD, existen otros cannabinoides que estimulan los receptores CB2, aumentan los niveles de 2-AG e inhiben la monoacilglicerol lipasa (MAGL). Estos compuestos han mostrado un efecto en la reducción de péptidos beta amiloides a través de mecanismos fagocitarios (11,41) y de transporte por vía de plexos coroides, contribuyendo así a la disminución de neuroinflamación y por tanto de muerte cerebral. También, sustancias como ACEA y WIN55, 212-2, han sido útiles al inhibir la hiperfosforilación de la proteína Tau, reduciendo la apoptosis neuronal (11).

Parkinson

Otra enfermedad neurodegenerativa de gran interés en el campo médico es la enfermedad de Parkinson (EP), que afecta la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales (42) y la sustancia nigra, produciendo alteraciones motoras como bradicinesia, rigidez y temblores. Los esfuerzos terapéuticos actuales en la EP se centran en la administración de precursores de la dopamina como la Levodopa, aunque se ha visto que con el tiempo su uso pierde eficiencia e incita la aparición de un estado disquinético caracterizado por movimientos involuntarios (41). Con respecto a las etapas tempranas de la enfermedad, se ha descubierto que existe una desensibilización

de los receptores CB1, que hace vulnerable al sistema nervioso, debido a la falta de inhibición glutamatérgica que lleva a cabo el sistema endocannabinoide (42). Sin embargo, en las etapas más avanzadas se ve una hiperactivación de estos receptores (41). Esta particularidad produce que en ocasiones el tratamiento de la EP con agonistas CB1 sea contraproducente, debido a que puede incrementar los deterioros motores. Sobre este punto, Fernández-Ruiz *et al.* (44) señalan la importancia de generar nuevos tratamientos con compuestos que bloqueen selectivamente los receptores CB1, combinándolos con otros que ofrezcan acciones antioxidantes para prevenir el daño neuronal a causa de Especies Radicales de Oxígeno (ROS), como por ejemplo el Δ^9 THCV junto con el CBD.

Para sintetizar las propiedades benéficas de las sustancias cannabinoides en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, se hará referencia a los mecanismos a través de los cuales ejercen su función neuroprotectora, a saber, la reducción de excitotoxicidad, la neuroinflamación, sus propiedades antioxidantes y su acción agonista de la acetilcolina.

Cuando hay una sobreproducción de glutamato, éste activa los receptores NMDA (41), AMPA y Kainato (40), permitiendo la entrada de calcio a la célula, el cual, en grandes cantidades, genera daño excitotóxico (41). La estimulación de sistemas cannabinoides evita esta sobreproducción de glutamato (42), por lo que se convierten en antagonistas de estos receptores y previenen la neurotoxicidad que se genera en estos casos (40).

Por su parte, la neuroinflamación se da cuando hay una constante producción de citoquinas por parte de las células gliales, ya que se producen moléculas proinflamatorias (41). En estos casos, los cannabinoides pueden reducir la producción de estas citoquinas (45), gracias al control de la migración de células microgliales y la modulación de la toxicidad de éstas (44).

Otra de las complicaciones que generan daño neuronal es la alteración en las mitocondrias de los complejos de proteínas en la cadena respiratoria, que puede llevar a un escape de electrones, permitiendo la producción de especies radicales de oxígeno que exceden la capacidad antioxidante de la célula (11). En estas circunstancias, se crean condiciones de neurotoxicidad en la célula que pueden ser atenuadas con antioxidantes (40), como por ejemplo, el CBD y el THC, que han dado resultados como agentes antioxidantes (41).

Por último, dado que en enfermedades como el Alzheimer hay una reducción del neurotransmisor acetilcolina, cannabinoides como el Δ^9 THC, que funciona como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, pueden ser de utilidad (42) e incluso generar beneficios adicionales (11).

Para finalizar, en la Tabla 3 se mencionan algunos posibles usos terapéuticos del *cannabis* y sus derivados, diferentes de los que han sido nombrados hasta el momento.

Tabla 3. Otros posibles usos terapéuticos del cannabis y sus derivados

| Patología sobre la que actúa | Cannabinoide | Referencias |
|--|---|------------------|
| Desarrollo y progresión de tumores en el cáncer. | Cannabidiol | (40) |
| Náuseas y vómito como consecuencia de la quimioterapia en el cáncer. | Dronabinol, Nabilona, THC. | (46) |
| Trastornos de ansiedad, insomnio y epilepsia. | Cannabidiol | (47,48) |
| Esclerosis múltiple | Cannabidiol, Sativex®, Δ^8 THC, Δ^9 THC, HU-211, ácido ajulémico. | (40,42,45,49,50) |
| Anorexia, dolor y caquexia asociada a VIH. | <i>Cannabis</i> fumado | (51,52) |
| Presión intraocular, Glaucoma. | Abn-CBD, CBG-DMH, WIN 55,212-2, Δ^9 THC, Cannabidiol, HU-211, CP-55940. | (53,54) |
| Dolor crónico y condiciones terminales. | THC, Nabilona, Cannabidiol, ácido ajulémico. | (51,55) |
| Isquemia cerebral | WIN 55,212-2, CP55940, HU-211, Cannabidiol. | (42) |
| Enfermedad de Huntington | WIN 55,212-2, Δ^9 THC, Cannabidiol, Sativex® | (9,42) |

Conclusiones

El desarrollo y uso de productos derivados de la planta *cannabis sativa*, ya sea con fines terapéuticos o con fines recreativos, supone una serie de riesgos debido a las connotaciones culturales y legales en torno a esta planta. Esto se debe, no sólo al mayor potencial de abuso de los derivados sintéticos de la planta —gracias a su potente afinidad con los receptores cannabinoideos—, sino a que, al no estar estandarizado un protocolo de manejo ante intoxicaciones agudas y evadir la detección en los *screenings* rutinarios de orina; es muy difícil manejar a pacientes con una sintomatología diferente a la observada tras el consumo de la *cannabis sativa*. Es necesario que continúen las investigaciones sobre los usos terapéuticos y sobre los efectos agudos y a largo plazo del consumo de los productos sintéticos de la *cannabis*.

Ahora bien, es importante continuar con las investigaciones de las diferentes patologías neurodegenerativas y psiquiátricas,

no sólo para avanzar en la comprensión del funcionamiento del sistema endocannabinoide, sino para obtener información relevante sobre nuevas perspectivas terapéuticas que proporcionen tratamientos más eficaces ante éstas. Sin embargo, tales investigaciones deben realizarse en conjunto con medidas legales y de seguridad que eviten el uso de estas sustancias con fines distintos al médico. Pues este uso podría comprometer seriamente la salud de sus consumidores y podría generar un serio problema de salud pública, ya que, como se ha dicho, el proceso de producción y distribución de estas sustancias involucra el empleo de productos contaminantes con alto riesgo tóxico.

Para terminar, sólo hace falta mencionar que, en los últimos años, Colombia se ha sumado al debate concerniente al uso medicinal de los productos derivados de la planta *cannabis sativa*, como se puede evidenciar en recientes iniciativas de algunos senadores de la república. A pesar de esto, es necesario considerar que aún falta investigar a profundidad cuál sería el impacto que este tipo de medidas tendrían en Colombia, cuáles serían los mecanismos de regulación de la producción y distribución de estas sustancias y en qué medida contribuirían al desarrollo e intervención de las instituciones de salud del país. Por lo anterior, es recomendable prestar especial atención al caso de Uruguay en busca de un referente más cercano a nuestro contexto, antes de avanzar en cualquier iniciativa que pudiera dar la posibilidad a la entrada de nuevas sustancias de consumo recreativo en el país, con mayores riesgos para la salud de sus habitantes.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia y al Departamento de Toxicología.

Referencias

1. **Benito-Sastre C.** Estudio neuropatológico y funcional del sistema cannabinoide glial en procesos neuroinflamatorios [Tesis Doctoral]. Madrid:Universidad Complutense de Madrid; 2010.
2. **Reguero-Acebal L.** Arquitectura subcelular del sistema endocannabinoide en el núcleo ventromedial del hipotálamo del ratón [Tesis Doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco; 2012.
3. **Rodríguez-Carranza R.** Los productos cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Ment.* 2012 [cited 2015 Jun 22];35(3):247-56. Spanish. Available from: <http://go.gl/aDXfY3>.

4. **Berrendero F.** Elementos que conforman el sistema cannabinoide endógeno. En: Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides. Guía básica sobre los cannabinoides. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009. p. 23-32.
5. **Grotenhermen F.** Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids*. 2006 [cited 2015 Jun 22];1(1):10-4. Spanish. Available from: <http://goo.gl/lq8D3t>.
6. **Guzmán M, Galve-Roperh I.** Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro. En: Miras-Portugal M, Rodríguez-Artalejo A, editores. Avances en neurociencia: Neurotransmisores y patologías nerviosas. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2009. p. 177-94.
7. **Callén-Herrero L.** Expresión, función y heteromerización de los receptores cannabinoides CB2 en el sistema nervioso central [Tesis]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2012.
8. **Pertwee R.** Receptores y farmacodinamia: cannabinoides y endocannabinoides naturales y sintéticos. En: Uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides. Barcelona: Pharma Editores; 2006. p. 101-35.
9. **Fernández-Ruiz J, González S, Cebeira M, Ramos JA.** Bases moleculares y farmacológicas de la tolerancia/dependencia a cannabinoides. *Conduct Adict*. 2001 [cited 2015 Jun 23];1(1):1-38. Spanish. Available from: <http://goo.gl/jzvXu6>.
10. **Florido-García V.** Expresión de receptores cannabinoides en el desarrollo embrionario del pez cebra [Tesis]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2009.
11. **Aso E, Ferrer I.** Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving toward the clinic. *Front Pharmacol*. 2014 [cited 2015 Jun 23];5:1-11. <http://doi.org/5m9>.
12. **Pertwee RG.** The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin. *Br J Pharmacol*. 2008 [cited 2015 Jun 23];153(2):199-215. <http://doi.org/cw5fpm>.
13. **González S, Sagredo O, Gómez M, Ramos JA.** Química y metabolismo de los cannabinoides. En: Sociedad Española de Investigación Sobre Cannabinoides. Guía básica sobre los cannabinoides. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2009. p. 13-22.
14. **Grotenhermen F.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003 [cited 2015 Jun 23];42(4):327-60. <http://doi.org/d54kq4>.
15. **Ware MA, St Arnaud-Trempe E.** The abuse potential of the synthetic cannabinoid nabilone. *Addiction*. 2010 [cited 2015 Jun 23];105(3):494-503. <http://doi.org/bf3pv6>
16. **Xingdi Hu, Primack BA, Barnett TE, Cook RL.** College students and use of K2: an emerging drug of abuse in young persons. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2011 [cited 2015 Jun 23];6:16-9. <http://doi.org/d5m34k>.
17. **Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW, Balster RL, Thomas BF.** Hijacking of basic research: The case of synthetic cannabinoids. *Methods Rep RTI Press* [Internet]. 2011 [cited 2015 Jun 23]; [about 8 pp.]. Available from: <http://goo.gl/eai51a>.
18. **Aoun EG, Christopher PP, Ingraham JW.** Emerging drugs of abuse: Clinical and legal considerations. *R I Med J*. 2014 [cited 2015 Jun 23];97(6):41-5. Available from: <http://goo.gl/ic3TWx>.
19. **James L, Moran JH, Moran C, McCain KR, Oza K.** Tips from the clinical experts. K2, Summit and Spice: Fake «weed» is not so nice. *MLO Med Lab Obs*. 2011 [cited 2015 Jun 23];43(4):36. Available from: <http://goo.gl/UbEUE8>.
20. **Barratt MJ, Cakic V, Lenton S.** Patterns of synthetic cannabinoid use in Australia. *Drug Alcohol Rev*. 2013 [cited 2015 Jun 23];32(2):141-6. <http://doi.org/5nj>.
21. **Antoniou T, Juurlink DN.** Synthetic cannabinoids. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2013 [cited 2015 Jun 23];186(3):210. <http://doi.org/5nh>.
22. **Addy PH, Cyril D'souza D.** Commentary on Hermanns-Clausen *et al.* (2013): Spicing things up - the emerging phenomenon of synthetic cannabinoid use. *Addiction*. 2013 [cited 2015 Jun 23];108(3):545-6. <http://doi.org/5nj>.
23. **Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V.** Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*. 2013 [cited 2015 Jun 23];108(3):534-44. <http://doi.org/5nm>.
24. **Forrester M, Kleinschmidt K, Schwarz E, Young A.** Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers. *Hum Exp Toxicol*. 2012 [cited 2015 Jun 23];31(10):1006-11. <http://doi.org/5np>.
25. **Gunderson EW, Haughey HM, Ait-Daoud N, Joshi AS, Hart CL.** «Spice» and «K2» herbal highs: A case series and systematic review of the clinical effects and biopsychosocial implications of synthetic cannabinoid use in humans. *Am J Addict*. 2012 [cited 2015 Jun 23];21(4):320-6. <http://doi.org/5nq>.
26. **Evren C, Bozkurt M.** Synthetic cannabinoids: Crisis of the decade. *Düşünen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*. 2013 [cited 2015 Jun 23];26:1-11. Available from: <http://goo.gl/O4GCLh>.
27. United Nations Office on Drugs and Crime. Global Smart Update. 2013 Mar [cited 2015 Jun 23];9. Available from: <https://goo.gl/2AvDWv>.
28. **Gunderson EW.** Synthetic cannabinoids: A new frontier of designer Drugs. *Ann Intern Med*. 2013 [cited 2015 Jun 23];159(8):563-4. <http://doi.org/5nr>.
29. **Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L.** Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012 [cited 2015 Jun 23];39(2):234-43. <http://doi.org/5nt>.
30. United Nations Office on Drugs and Crime. Synthetic cannabinoid in herbal products; 2011 [cited 2015 Jun 23]. Available from: <https://goo.gl/QXaTKa>.
31. European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction. Perspectives on drugs: Synthetic cannabinoids in Europe; 2014.
32. European Monitoring Centre of Drugs and Drug Addiction. Understanding the «Spice» phenomenon; 2009.
33. **De Brabanter N, Deventer K, Stove V, Van Eenoo P.** Synthetic cannabinoids: general considerations. *P Belg Roy Acad Med*. 2013 [cited 2015 Jun 23];2:218-34. Available from: <http://goo.gl/NKIwz5>.
34. **Every-Palmer S.** Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study. *Drug Alcohol Depend*. 2011 [cited 2015 Jun 23];117(2):152-7. <http://doi.org/ch5d2z>.

35. Spaderna M, Addy P, D'Souza D. Spicing things up: synthetic cannabinoids. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 [cited 2015 Jun 23];228(4):525-40. <http://doi.org/5nv>.
36. Schneur AB, Baumbacher T. Convulsions associated with the use of a synthetic cannabinoid product. *J Med Toxicol*. 2012 [cited 2015 Jun 23];8(1):62-4. <http://doi.org/bfrw59>.
37. Tung CK, Chiang TP, Lam M. Acute mental disturbance caused by synthetic cannabinoid: a potential emerging substance of abuse in Hong Kong. *East Asian Arch Psychiatry*. 2012 [cited 2015 Jun 23];22(1):31-3. Available from: <http://goo.gl/JSp2TJ>.
38. Soussan C, Kjellgren A. The flip side of «Spice»: The adverse effects of synthetic cannabinoids as discussed on a Swedish Internet forum. *Nord Stud Alcohol Drugs*. 2014 [cited 2015 Jun 23];31(2):207-20. <http://doi.org/f23k4r>.
39. Tacoronte-Morales JE, Figueredo YN, Montalbán M, García LM, Suárez HC, Díaz JAM, et al. Canabinoides: análogos y perspectivas terapéuticas II. *Cannabinoids Analog Ther Perspect II Engl*. 2008 [cited 2015 Jun 23];42(3):1-13. Spanish. Available from: <http://goo.gl/ni3Jul>.
40. Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising drug for neurodegenerative disorders? *CNS Neurosci Ther*. 2009 [cited 2015 Jun 23];15(1):65-75. <http://doi.org/ckgmrc>.
41. Orgado JM, Fernández-Ruiz J, Romero J. The endocannabinoid system in neuropathological states. *Int Rev Psychiatry*. 2009 [cited 2015 Jun 23];21(2):172-80. <http://doi.org/ckmjhb>.
42. Gowran A, Noonan J, Campbell VA. The multiplicity of action of cannabinoids: Implications for treating neurodegeneration. *CNS Neurosci Ther*. 2011 [cited 2015 Jun 23];17(6):637-44. <http://doi.org/d94vhn>.
43. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997 [cited 2015 Jun 23];12(9):913-9. <http://doi.org/cmdmm9>.
44. Fernández-Ruiz J, Sagredo O, Pazos MR, García C, Pertwee R, Mechoulam R, et al. Cannabidiol for neurodegenerative disorders: important new clinical applications for this phytocannabinoid? *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(2):323-33. <http://doi.org/5nw>.
45. García LM, Morales JET, Figueredo YN, Montalbán M, Cabrera Suárez HR. Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. *Ther Potential Cannabinoids Neuroprotective Agents Engl*. 2007 [cited 2015 Jun 23];41(3):1-11. Spanish. Available from: <http://goo.gl/3ONSDk>.
46. Rocha FCM, Stéfano SC., De Cássia Haiek R, Oliveira LMQR, Da Silveira DX. Therapeutic use of cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008 [cited 2015 Jun 23];17(5):431-43. <http://doi.org/b8z8gk>.
47. Zhornitsky S, Potvin S. Cannabidiol in humans--The quest for t therapeutic targets. *Pharmaceuticals*. 2012 [cited 2015 Jun 23];5(12):529-52. <http://doi.org/5nx>.
48. De Mello Schier AR, de Oliveira Ribeiro NP, de Oliveira e Silva AC, Cecilio Hallak JE, Crippa JAS, Nardi AE, et al. Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an anxiolytic drug. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012 [cited 2015 Jun 23];34(S1):S104-17. <http://doi.org/f26qvj>.
49. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007 [cited 2015 Jun 23];14(3):290-6. <http://doi.org/cjqrch>.
50. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Curr Med Res Opin*. 2007 [cited 2015 Jun 23];23(1):17-24. <http://doi.org/fgth65>.
51. McCarberg BH. Cannabinoids: Their role in pain and palliation. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007 [cited 2015 Jun 23];21(3):19-28. Available from: <http://goo.gl/9h6HQA>.
52. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: A randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2008 [cited 2015 Jun 23];34(3):672-80. <http://doi.org/ch8cwq>.
53. Szczesniak A-M, Maor Y, Robertson H, Hung O, Kelly MEM. Nonpsychotropic cannabinoids, abnormal cannabidiol and canabigerol-dimethyl heptyl, act at novel cannabinoid receptors to reduce intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011 [cited 2015 Jun 23];27(5):427-35. <http://doi.org/cef7bk>.
54. Aldana BZ, Medina-Rodríguez I, Tamayo-Pineda N. Canabinoides y su posible uso en el glaucoma. *Rev Cubana de Farm*. 2011 [cited 2015 Jun 23];45(3):439-48. Spanish. Available from: <http://goo.gl/ASIJLY>.
55. Vanegas H. Acción analgésica de los cannabinoides en médula espinal. *Analg Action Cannabinoids Spinal Cord Engl*. 2010 [cited 2015 Jun 23];12(1):3-10. Spanish. Available from: <http://goo.gl/6zC2cy>.