



Cannabinoides: utilidad actual en la práctica clínica

Sergio Vadillo Serra Rojas,* Perla Rosario Palomares Velázquez,‡
María Elena Pinto Segura,§ Eduardo Almeida Gutiérrez^{II}

Resumen

El avance de las ciencias médicas en el último siglo ha sido a pasos agigantados. Cada día contamos con más recursos farmacológicos para curar y controlar distintas patologías, y paliar su sintomatología con mayor eficacia y seguridad para el paciente. Dentro de este gran arsenal farmacológico, existe un grupo aún entre sombras que parece prometedor para el manejo del dolor y algunos otros síntomas asociados a patologías específicas: los cannabinoides. Existen miedos y tabús alrededor de los cannabinoides debido a la reputación de la planta *Cannabis sativa*, conocida comúnmente como “marihuana”, como droga recreativa. A pesar de esto, entre sus aproximadamente 70 cannabinoides endógenos o fitocannabinoides, se encuentran algunos que resultan útiles en la práctica clínica al actuar de manera selectiva en receptores del sistema endocannabinoide humano, brindando alivio tanto al dolor como a otros síntomas refractarios al tratamiento convencional. Aún hay necesidad de estudios adicionales para demostrar la eficacia de este grupo farmacológico; sin embargo, los ensayos clínicos que existen hasta el momento parecen prometedores en su potencial terapéutico.

Palabras clave: Cannabinoides, sistema endocannabinoide, anandamida, THC, analgésicos.

Summary

Medical science has had a remarkable development in the last century. Day by day we have access to more pharmacological resources that allow us to cure and control diverse pathologies, as well as to alleviate their symptoms both securely and efficiently. Among the broad bank of pharmacological resources, there is a fuzzy yet seemingly promising group for the management of pain and associated symptoms of specific pathologies. That group is cannabinoids. Fear and taboo surround cannabinoids due to the reputation as a recreational drug of the well known *Cannabis sativa* or “marijuana”. In spite of it, some of its close to 70 endogenous cannabinoids or phytocannabinoids are useful for clinical practice because they selectively act in receptors of the human endocannabinoid system. In this way, they provide relief from pain and other symptoms that are refractory to conventional treatments. More research is needed to demonstrate the efficacy of this pharmacological group. However, available clinical essays shed promise on the therapeutic potential of this group.

Key words: Cannabinoids, endocannabinoid system, anandamide, THC, analgesics.

* Médico Anestesiólogo – Algólogo, Hospital Ángeles, Clínica Londres.

‡ Médica Anestesióloga – Médica Paliativista, Hospital General de México.

§ Médica Anestesióloga – Tanatóloga, Hospital Ángeles, Clínica Londres.

^{II} Coordinador de programa, Coordinación de Investigación en Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Correspondencia:

Dr. Sergio Vadillo Serra Rojas

Correo electrónico: kujjivo@hotmail.com

dr.sergiovsr@gmail.com

Aceptado: 09-09-2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

Los cannabinoides son compuestos derivados de la planta *Cannabis sativa* (marihuana) que producen acciones farmacológicas al interactuar con el sistema endocannabinoide humano.¹

Existen cerca de 70 fitocannabinoides encontrados de manera natural en la *Cannabis sativa* con distinto comportamiento al interactuar con los receptores cannabinoides humanos. El estudio de estas moléculas y sus múltiples efectos clínicos ha culminado en la producción de derivados sintéticos para su uso en la práctica clínica con distintos propósitos.

Los endocannabinoides son moléculas lipídicas de expresión ubicua que contienen cadenas largas de ácidos grasos poliinsaturados, amidas, ésteres y éteres. Hay tres

tipos de cannabinoides: botánico, que incluye la marihuana y el hachís; endógeno que incluye la anandamida, 2-araquidonilglicerol (2-AG) y palmitoiletanolamida (PEA); y cannabinoides sintéticos, representados por la nabilona, dronabinol, 9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol.²

Estímulos fisiológicos o patológicos inducen la síntesis y liberación inmediata de los endocannabinoides que posteriormente pueden activar los receptores cannabinoides, ya sea después de la liberación al espacio extracelular o directamente una vez dentro de la membrana celular.³

Recientemente ha surgido un especial interés en su aplicación terapéutica, con la consiguiente despenalización de su uso con fines medicinales, ya que numerosos estudios clínicos han demostrado pruebas de la efectividad de los cannabinoides en diversas enfermedades.

Parece claro que la regulación de señalización endocannabinoide está estrechamente controlada por su síntesis, liberación, absorción y degradación. Todas las enzimas que participan en estas vías son objetivos potenciales para la intervención farmacológica en una amplia gama de enfermedades en las que se ha documentado un desequilibrio en el sistema endocannabinoide. Trastornos depresivos y de ansiedad, trastornos del movimiento como el Parkinson y la enfermedad de Huntington, dolor neuropático, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, cáncer, aterosclerosis, infarto al miocardio, evento cerebrovascular, hipertensión, glaucoma, osteoporosis, obesidad y síndrome metabólico son tan sólo algunas enfermedades en las que un sistema endocannabinoide alterado juega un papel interesante para intervención farmacológica.⁴

El sistema endocannabinoide interactúa con una gran variedad de otros sistemas endógenos, de ahí su amplio espectro de actividad. Por ejemplo, su interacción con los receptores serotoninérgicos puede explicar, en parte, los beneficios de los cannabinoides sobre la migraña. Aunque los efectos antiinflamatorios de los cannabinoides no son bien reconocidos, se conoce que poseen 20 veces más dicho efecto que la aspirina y aproximadamente dos veces más que la hidrocortisona. También se demostró el potencial sinergismo entre el sistema cannabinoide y el sistema opioide, específicamente, los receptores μ y κ . En los seres humanos, tal sinergismo podría traducirse en una mejora de la eficacia analgésica con dosis más bajas de ambos agentes.⁵

A pesar de que los cannabinoides sintéticos pueden tener efectos protumorales debido a sus propiedades inmunosupresoras, son predominantes los efectos inhibitorios sobre el crecimiento tumoral, migración, angiogénesis, metástasis e inflamación, lo que han despertado un reciente interés en su aplicación clínica en esta área. Nuevos estudios sugieren que los agonistas de receptores

cannabinoides expresados por las células tumorales pueden ofrecer una nueva estrategia para el abordaje del cáncer, proporcionando una utilidad no sólo como tratamiento paliativo sino también como tratamiento curativo.^{6,7}

ORIGEN

El registro más antiguo que se conoce sobre el consumo de cannabis data del año 2727 a. C. procedente del emperador Shen Nung. El uso del cannabis en la antigüedad va desde lo profano y recreativo hasta lo religioso, siendo cultivado y utilizado con ambos fines por primera vez en Asia.

En el año 2000 a. C. su consumo se extendió a la India, donde era consumido en ceremonias religiosas e incluso se veneraba la planta, llamándola “fuente de felicidad y de vida”. Posteriormente, las tradiciones brahmánicas consideraban que su uso ayudaba a la mente, otorgaba valor, salud y potencia sexual.

Aproximadamente desde los años sesenta, el consumo de cannabis se ha extendido por todo el mundo, principalmente entre los jóvenes, con finalidad recreativa, pero recientemente se han estudiado y comprendido sus compuestos (fitocannabinoides) y se han encontrado múltiples aplicaciones clínicas.

Un cannabinoide es un compuesto orgánico perteneciente al grupo de los terpenofenoles derivado de la planta *Cannabis sativa*; éste activa los receptores cannabinoides en el organismo humano, principalmente a distintos niveles del sistema nervioso.⁸ El término “cannabinoide” engloba más moléculas que únicamente las contenidas en la *Cannabis sativa*, abarca naturales y sintéticas.⁹ La forma plural “cannabinoides” originalmente aludía al particular grupo de metabolitos secundarios encontrados en la planta de cannabis, ahora llamados “fitocannabinoides”, que son responsables de los efectos farmacológicos característicos de la planta.

Se han encontrado más de 70 fitocannabinoides en la planta de marihuana, siendo los más activos 9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabinal, cannabidiol, cannabigerol, etcétera. Existen derivados sintéticos destinados a la prescripción médica con distintas indicaciones terapéuticas: manejo del dolor agudo y crónico, manejo de náusea y vómito, síndrome de anorexia-caquexia; más recientemente, se ha propuesto su uso como antitumoral.¹⁰

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

El sistema endocannabinoide o cannabinoide endógeno¹¹ constituye un nuevo sistema de señalización, modulación y regulación a distintos niveles del organismo, desempeñando un papel modulador de distintos procesos cerebra-

Cuadro I. Localización de los receptores cannabinoides en los distintos órganos y sistemas.

Receptor CB1	Receptor CB2	Receptor CB1 + CB2
1. Cerebro	1. Bazo	1. Sistema inmune
2. Pulmones	2. Huesos	2. Hígado
3. Sistema vascular	3. Piel	3. Médula ósea
4. Músculos		4. Páncreas
5. Tracto gastrointestinal		
6. Órganos reproductivos		

les,^{12,13} inmunológicos,¹⁴ cardiovasculares¹⁵ y, de forma menos clara, el metabolismo energético y endocrino.

Desde que se identificaron los compuestos psicoactivos del cannabis, se comenzó a estudiar el mecanismo por el cual estos se producían. Gracias a la biología molecular, se identificaron dos receptores cannabinoides acoplados a proteína G, el receptor **CB1** y el **CB2**.¹⁶ Estos se encuentran distribuidos a lo largo del sistema nervioso, incluidas las vías dolorosas en la médula espinal. El receptor CB1 se encuentra en mayor concentración en el sistema nervioso, mientras que el receptor CB2 se encuentra expresado con más frecuencia en la periferia y parece tener funciones inmunológicas (*Cuadro I*).

Los endocannabinoides, que son un grupo de lípidos, ácidos grasos poliinsaturados neuromoduladores base para este sistema, son la anadamida (N-araquidonil-etanolamida), la virodhamina (O-araquidonil-etanolamina) y el 2-araquidonil glicerol. La anadamida no sólo activa los receptores cannabinoides CB1 y CB2, sino que también tiene afinidad por los receptores vanilloides (TRPV1). Los endocannabinoides, a diferencia de otros neurotransmisores, no son sintetizados y almacenados dentro de la célula efectora esperando su liberación, sino que son sintetizados a partir de precursores (fosfolípidos de membrana) únicamente cuando se necesitan; los estímulos necesarios para su síntesis son despolarización membranal, aumento del calcio intracelular o estimulación del receptor endocannabinoide. Una vez liberados, viajan a la terminal presináptica, activando receptores cannabinoides, e impiden temporalmente la corriente excitatoria postsináptica de glutamato;¹⁷ posteriormente, son recaptados del espacio sináptico rápidamente por la células nerviosas y metabolizados vía enzimática (amido-hidrolasa y monoacilglicerol-lipasa).¹⁸

Recientemente se ha descrito la participación de los endocannabinoides en la modulación de distintos síndromes dolorosos.¹⁹ Existen pruebas de que los endocannabinoides

producidos en la médula espinal pueden favorecer el dolor al reducir la actividad de las neuronas inhibitorias, teniendo un probable doble efecto, pero esto aún es controvertido.²⁰

Algunos estudios recientes demuestran que la inhibición de la hidrólisis de la anadamida tiene efectos antitumorales, analgésicos, ansiolíticos y antiespasmódicos.²¹

APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS CANNABINOIDES

1. Dolor agudo:

A pesar de que los cannabinoides han mostrado resultados prometedores en el alivio del dolor agudo inflamatorio en modelos animales, en seres humanos sanos sometidos a estimulación dolorosa, el resultado analgésico a la administración de cannabinoides no fue diferente a la administración de placebo; por lo tanto, al día de hoy no hay indicación de cannabinoides para el manejo del dolor agudo.²²⁻²⁷

2. Dolor crónico:

Los cannabinoides parecen tener cierta utilidad en el dolor crónico, mostrando un alivio moderado del mismo en algunos ensayos clínicos.²⁷ Los cannabinoides han evidenciado beneficio en algunos tipos específicos de dolor crónico, como dolor neuropático asociado a VIH, lesiones medulares, esclerosis múltiple, trastornos musculoesqueléticos y dolor de origen oncológico, los cuales mencionaremos a continuación.^{28,29}

• Dolor neuropático

Los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático muestran una mejoría modesta pero significativa estadísticamente en algunos ensayos, siendo utilizados como coadyuvantes de analgésicos clásicos para el manejo de éste.^{30,31} Existen dos estudios donde se utilizaron nabilona y dronabinol, que mostraron desenlaces negativos para estos fármacos, no mejorando de manera significativa la analgesia en el manejo del dolor neuropático.^{32,33}

El cannabis inhalado (marihuana) parece poseer mayor eficacia que sus derivados sintéticos y ha mostrado mejorías modestas en el dolor neuropático asociado a VIH que no responde a tratamiento convencional al utilizarse una inhalación tres veces al día, equivalente aproximadamente a 25 mg al 9.4% de THC, acompañado de mejoría en el sueño y la ansiedad.^{34,35}

Vale la pena señalar que la dosificación de cannabinoides inhalados resulta complicada, ya que la concentración de los cannabinoides es variable dependiendo de la cosecha, la parte de la planta que sea fumada, y porque las inhalaciones son distintas de persona a persona.

La falta de legalización de la marihuana en la mayor parte del mundo hace difícil realizar estudios y poder comparar su eficacia como analgésico.

En conclusión, los estudios en los que se ha utilizado cannabis para el manejo del dolor neuropático son significativos con modestas mejorías, y la recomendación es utilizarlo en dolor neuropático que no responde al tratamiento convencional como coadyuvante, no como monoterapia.

• *Dolor musculoesquelético*

Según algunos autores, el dolor de la artritis reumatoide y osteoartritis puede aliviarse con la administración de cannabinoides, ya que se demostró la presencia del sistema endocannabinoide en la cápsula sinovial de la rodilla en pacientes con artritis reumatoide y gonartrosis en fases avanzadas.³⁶

El THC tiene diversos mecanismos antiinflamatorios descritos; entre ellos, la inhibición de la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE-2),³⁷ disminuye la agregación plaquetaria,³⁸ estimula la lipooxigenasa.³⁹ El THC tiene 20 veces la potencia antiinflamatoria de la aspirina y dos veces la de la hidrocortisona,⁴⁰ pero a diferencia de los AINE, no presenta inhibición de la ciclooxigenasa (COX).⁴¹

• *Dolor por cáncer*

El dolor por cáncer afecta a 30-40% de los pacientes bajo tratamiento oncológico y hasta a un 90% de aquellos en fase avanzada de la enfermedad. El dolor por cáncer suele tener múltiples orígenes, tanto debido al tumor –en un 85% de los casos– como debido al tratamiento antineoplásico –en un 15%–. Un 80% de los individuos presentan dos dolores distintos, y 34% de ellos, tres.⁴²

Cerca del 75% de las personas con cáncer van a requerir en algún momento de la enfermedad terapia con opioides para el control del dolor severo. La OMS cuenta con datos actuales que sugieren que hasta el 85% de los pacientes con dolor por cáncer pueden ser controlados con morfina oral, mientras que otros estudios sugieren que para el control del dolor en sujetos con cáncer es necesaria la rotación de opioides, cambios en la vía de administración, la terapia coadyuvante y la terapia antineoplásica. Esto se traduce en la importancia de un adecuado y oportuno manejo del dolor en esta población de enfermos e individualizarlo de acuerdo con las necesidades de cada uno; para ello, se ha utilizado todo el arsenal analgésico disponible y farmacoterapia coadyuvante, utilizando como referencia la escalera analgésica de la OMS.

Existen algunos estudios acerca del uso de cannabinoides en individuos con dolor oncológico de difícil control. En un estudio reciente doble ciego de 177 personas

con dolor oncológico de difícil control, se formaron tres grupos; al primero se le administró THC, al otro, THC/cannabidiol, y el grupo placebo. Se demostró que el 43% de los pacientes refirieron una mejoría de un 30% o más en la calificación del dolor, en contraste con el grupo que únicamente recibió monoterapia con TCH y el grupo placebo. Ambos esquemas con cannabinoides fueron bien tolerados y los efectos adversos presentados fueron únicamente de leves a moderados (somnolencia, mareo y náusea).⁴¹

Hay necesidad de estudios adicionales para demostrar la eficacia de los cannabinoides como analgésicos en esta población de individuos. Los cannabinoides, además de sus propiedades analgésicas, presentan eficacia para combatir náusea y vómito asociados a quimioterapia, y existe evidencia de efectos antitumorales.⁴²⁻⁴⁴

3. Náusea y vómito

Los cannabinoides poseen un potencial antiemético demostrado en modelos animales. Los receptores cannabinoides CB1 se han encontrado en las terminales nerviosas colinérgicas del plexo submucoso y mientérico del estómago, duodeno y colon. La activación del receptor cannabinoide CB1 en estas áreas bloquea la liberación de acetilcolina, reduciendo su motilidad.⁴⁵

Los receptores CB1 fueron recientemente identificados en el núcleo del nervio vago en el tallo cerebral y en el área postrema (zona gatillo del vómito en el piso del cuarto ventrículo), y tienen un probable papel en la fisiopatología de la emesis.^{45,46}

En los primeros estudios realizados para determinar la eficacia de los cannabinoides como antieméticos en el año de 1970, se determinó la eficacia de los cannabinoides sintéticos, así como la inhalación de cannabis, a la par de los antieméticos más comúnmente utilizados, los antagonistas de receptores dopaminérgicos (D₂).^{47,48}

Los cannabinoides han demostrado ser efectivos en la fase tardía de la náusea asociada a quimioterapia (24 horas posteriores a la administración), a diferencia de los antagonistas de receptores serotoninérgicos 5-HT₃, los cuales tienen pobre respuesta en estos casos; probablemente la fisiopatología en los cuadros de emesis aguda y tardía sea distinta. Los cannabinoides pueden bloquear los receptores 5-HT₃.⁴⁹

4. Lesión de la médula espinal

Estudios animales sugieren que la administración de cannabinoides ofrece cierto grado de alivio a los síntomas presentes en la lesión medular: dolor, espasticidad, espasmos musculares y la calidad del sueño.^{50,51}

Cuadro II. Cannabinoides disponibles en la práctica clínica.

Cannabinoides	Presentación	Indicación	Posología	Nombre comercial
Dronabinol	Cápsulas 2.5, 5 y 10 mg	Náusea y vómito asociado a quimioterapia/anorexia relacionada a VIH	2.5 a 5 mg cada 12 horas (máximo 20 mg/24 h)	Marinol®
Nabilona	Cápsulas .25, .5 y 1 mg	Náusea y vómito asociado a quimioterapia	1 a 2 mg cada 12 horas (máximo 6 mg/24 h)	Cesamet®
Nabiximol (THC/cannabidiol)	Spray mucosa oral 2.7 mg de THC y 2.5 de cannabidiol por cada 100 µL	Tratamiento adyuvante para alivio del dolor neuropático asociado a EM/dolor de origen oncológico	Iniciar con un disparo cada 4 h (promedio 5 disparos/día)	Sativex®

La falta de investigaciones hace difícil tener conclusiones certeras acerca del uso de cannabinoides en pacientes con lesión medular; sin embargo, los estudios hasta el momento sugieren un beneficio discreto en el uso de estos fármacos.⁵²

5. Esclerosis múltiple (EM)

Existen investigaciones que afirman que el uso de cannabinoides alivia algunos de los síntomas asociados a esclerosis múltiple, particularmente el dolor y la espasticidad.⁵³

Estos artículos sostienen que los enfermos que percibirían mejoría al inicio del tratamiento con cannabinoides orales son en quienes probablemente el tratamiento será efectivo a largo plazo, utilizando escalas objetivas para su valoración.⁵⁴

Existen cannabinoides disponibles en distintas presentaciones para su utilización en la práctica clínica; en el *cuadro II* se describen los aspectos más relevantes de cada uno de ellos.

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS CANNABINOIDES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los cannabinoides son sustancias con un margen de seguridad bastante amplio y son seguras para su uso clínico. No existen hasta el día de hoy muertes por intoxicación con cannabinoides; la dosis tóxica es imposible de calcular debido a la variabilidad entre pacientes y la respuesta a su consumo. Sin embargo, desde 1979 han existido reportes de casos de infarto agudo al miocardio sin onda Q tras el consumo de cannabis; fibrilación auricular y ventricular, y angina directamente relacionadas con el consumo de esta sustancia.^{55,56}

La dependencia a cannabinoides detectada en modelos animales es difícil de extrapolar a seres humanos, aunque hay literatura que refiere que la dependencia al cannabis se genera en 1 de cada 10 personas que la consumen.⁵⁷

Por otro lado, existen estudios que sugieren que los cannabinoides poseen efectos protectores neuronales frente a la isquemia y algunos neurotóxicos.

Sin embargo, el uso de los cannabinoides en medicina está frenado por sus efectos psicoactivos, entre los que se incluyen los de tipo afectivo (euforia), somático (somnolencia, descoordinación motora), sensorial (alteraciones en la percepción temporal y espacial, desorientación) y cognitivo (lapsos de memoria, confusión). Todos estos efectos son dependientes de la activación del receptor CB1, por lo que se ha buscado sintetizar fármacos con acción cannabinoide que evadan este receptor o sean parcialmente selectivos y sean más selectivos hacia CB2.

CONCLUSIONES

El conocimiento actual de los cannabinoides parece brindarnos una nueva alternativa para el combate del dolor y otros síntomas que no responden o responden parcialmente a la terapéutica farmacológica clásica. Hay necesidad de realizar más estudios para demostrar la eficacia de este grupo farmacológico y así integrarlo a la práctica clínica cotidiana, ya que hasta este momento son pocas las indicaciones primarias de su prescripción debido a la poca evidencia disponible.

Los alcances de los fármacos cannabinoides parecen abarcar desde un uso paliativo hasta el uso con finalidad curativa. Nuevas líneas de investigación apuntan a un probable efecto antitumoral, lo que abriría una alternativa para el tratamiento oncológico; sin embargo,

hace falta mayor evidencia en este campo para que se empleen como una opción terapéutica. Los cannabinoides parecen ser prometedores en una amplia gama de síntomas y patologías, pero aún falta un largo camino por recorrer para su aceptación y uso en la práctica clínica rutinaria.

REFERENCIAS

- De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *Br J Pharmacol.* 2004; 141: 765-774.
- Lynch M. Preclinical science regarding cannabinoids as analgesics: an overview. *Pain Res Manag.* 2005; 10 Suppl A: 7A-14A.
- Di Marzo V. Endocannabinoids and other fatty acid derivatives with cannabinimimetic properties: biochemistry and possible physiopathological relevance. *Biochim Biophys Acta.* 1998; 1392: 153-175.
- Pacher P, Batkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: 389-462.
- Pisanti S, Malfitano AM, Grimaldi C, Santoro A, Gazzero P, Laezza C et al. Use of cannabinoid receptor agonists in cancer therapy as palliative and curative agents. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23: 117-131.
- Gálvez R, Ruiz S, Romero J. Propuesta de nueva Escalera Analgésica para el dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006; 6: 377-380.
- González de Mejía N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005; 12 (2): 112-118.
- Lambert DM, Fowler CJ. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications. *J Med Chem.* 2005; 48 (16): 5059-5087.
- Torres LM, Trinidad JM, Calderón E. Potencial terapéutico de los cannabinoides. *Rev Soc Esp Dolor.* 2012; 20 (3): 132-136.
- Zúñiga-Ayala M, López-Ávila A. Terapia antitumoral con el uso de cannabinoides, un descubrimiento que podría cambiar la evolución del cáncer. *Gaceta Mexicana de Oncología.* 2014; 13 (4): 244-251.
- De Vries TJ, Shaham Y, Homberg JR et al. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Med.* 2001; 7: 1151-1154.
- Fattore L, Martellota MC, Cossu G et al. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 decreases intravenous cocaine self-administration in rats. *Behav Brain Res.* 1999; 104: 141-148.
- Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I, Cabranes A et al. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Prostag Leukot Essent Fatty Acids.* 2002; 66: 257-67.
- Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci.* 1999; 65: 637-644.
- Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. *J Pharm Exp Ther.* 2000; 294: 27-32.
- Guindon J, Hohmann AG, Beaulieu P. Pharmacology of the cannabinoid system. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH, eds. *Pharmacology of pain.* Seattle: IASP Press; 2010: pp. 111-138.
- Redmond WJ, Goffaux P, Potvin S et al. Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 1017-1024.
- Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids.* 2006; 1 (1): 10-14.
- Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009; 8: 403-421.
- Christie MJ, Mallet C. Endocannabinoids can open the pain gate. *Sci Signal.* 2009; 2 (88): pe57.
- Price MR, Baillie GL, Thomas A, Stevenson LA, Easson M, Goodwin R et al. Allosteric modulation of the cannabinoid CB1 receptor. *Mol Pharmacol.* 2005; 68 (5): 1484-1495.
- Rukwied R, Watkinson A, McClone F et al. Cannabinoid agonists attenuate capsaicin-induced responses in human skin. *Pain.* 2003; 102: 283-288.
- Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S et al. The analgesic effect of oral delta 9 tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain.* 2003; 105: 79-88.
- Jain AK, Ryan JR, McMahon FG et al. Evaluation of intramuscular levonandrol and placebo in acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1981; 21 (8-9 Suppl): 320S-326S.
- Holdcroft A, Maze M, Doré C et al. A multicenter dose-escalation study of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology.* 2006; 104: 1040-1046.
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S et al. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain.* 2003; 106: 169-172.
- Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth.* 2006; 53: 769-775.
- Martín-Sánchez E, Furukawa TA, Taylor J et al. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain Med.* 2009; 10: 1353-1368.
- Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72: 735-744.
- Wade DT, Robson P, House H et al. A preliminary controlled study to determine whether whole plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil.* 2003; 17: 21-29.
- Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neurophatic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain.* 2004; 112: 299-306.
- Notcutt W, Price M, Miller R et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 "N of 1" studies. *Anaesthesia.* 2004; 59: 440-452.
- Numikko TJ, Serpell MG, Hoggart B et al. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Pain.* 2007; 133: 210-220.
- Abrams DI, Jay CA, Shade SB et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2007; 68: 515-521.
- Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology.* 2009; 34: 672-680.
- Richardson D, Pearson RG, Kurian N et al. Characterisation of the cannabinoid receptor system in sinovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: R43.
- Burstein S, Levin E, Varanelli C. Prostaglandins and cannabis. Inhibition of biosynthesis by the naturally occurring cannabinoids. *Biochem Pharmacol.* 1973; 22 (22): 2905-2910.
- Schaefer CF, Brackett DJ, Gunn CG, Dubowski KM. Decreased platelet aggregation following marihuana smoking in man. *J Okla State Med Assoc.* 1979; 72 (12): 435-436.
- Fimiani C, Liberty T, Aquirre AJ, Amin I, Ali N, Stefano GB. Opiate, cannabinoid, and eicosanoid signaling converges on common intracellular pathways nitric oxide coupling. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1999; 57 (1): 23-34.
- Evans FJ. Cannabinoids: the separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med.* 1991; 57 (7): S60-S77.
- Stott CG, Guy GW, Wright S et al. The effects of cannabis extracts Tetranabinex and Nabidiolex on human cyclo-oxygenase (COX) activity. International Cannabinoid Research Society; 2005.
- Fish M, Burton A. *Prevention and treatment of opioid side effects.* Cancer Pain Management. Chicago: McGraw Hill; 2007: pp. 39-46.

43. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D et al. Multicenter, double blind, randomized, placebo controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*. 2010; 39: 167-179.
44. Guindon J, Hohmann AG. The endocannabinoid system and cancer: therapeutic implication. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 1447-1463.
45. Di Carlo G, Izzo AA. Cannabinoids for gastrointestinal diseases: potential therapeutic applications. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003; 12 (1): 39-49.
46. Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*. 2003; 17 (3): 179-202.
47. Robson P. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 107-115.
48. Walsh D, Nelson KA, Mahmoud FA. Established and potential therapeutic applications of cannabinoids in oncology. *Support Care Cancer*. 2003; 11: 137-143.
49. Barann M, Molderings G, Brüß M, Bönisch H, Urban BW, Göthert M. Direct inhibition by cannabinoids of human 5-HT_{3A} receptors: probable involvement of an allosteric modulatory site. *Br J Pharmacol*. 2002; 137: 589-596.
50. Hama A, Sagen J. Antinociceptive effect of cannabinoid agonist. WIN 55.212-2 in rats with a spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2007; 204: 454-457.
51. García-Ovejero D, Arevalo-Martín A, Petrosino S et al. The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats. *Neurobiol Dis*. 2009; 33 (1): 57-71.
52. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N et al. The treatment of spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2007; 45: 551-552.
53. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2007; 36: 45-59.
54. Wade DT, Makela PM, House H et al. Long-term use of a cannabinoid-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006; 12: 639-645.
55. Sánchez-Lázaro IJ, Almenar-Bonet L, Sancho-Tello MJ, Martínez-Dolz L. Taquicardia ventricular por cannabis en trasplantado cardiaco. *Rev Esp Cardiol*. 2009; 62: 459-461.
56. Aryana A, Williams MA. Marijuana as a trigger of cardiovascular events: speculation or scientific certainty? *Int J Cardiol*. 2007; 118: 141-144.
57. Hine B, Friedman E, Torrelío M et al. Morphine dependent rats: blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol. *Science*. 1975; 187: 443-445.