

Bases moleculares del cannabis medicinal

Molecular bases of medicinal cannabis

María Ilusión Solís Sánchez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7027-67531>

Shirley Carolina Flores Guillen¹ <https://orcid.org/0009-0007-8766-1280>

Eliana Camila Puedmag Altamirano¹ <https://orcid.org/0009-0003-3810-8762>

Nancy Yolanda Urbina Romo¹ <https://orcid.org/0009-0009-3394-8774>

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES), Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.mariass79@uniandes.edu.ec

RESUMEN

El cannabis medicinal ha ganado atención en la comunidad científica debido a sus potenciales aplicaciones terapéuticas. Diversos estudios han explorado sus efectos y mecanismos de acción, especialmente en el contexto del sistema endocannabinoide. El objetivo de este estudio fue interpretar mediante revisión bibliográfica las bases moleculares del cannabis medicinal. Se recopiló información de diversas bases de datos científicas, incluyendo PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI, PLOS, JAFC, BJPS y Medicinal Chemistry Research. Se incluyeron estudios que investigaron los mecanismos moleculares de los cannabinoides y su impacto en diversas condiciones médicas. El análisis reveló que los principales cannabinoides, como el THC y el CBD, interactúan con los receptores CB1 y CB2 del SEC, modulando procesos fisiológicos como el dolor, la inflamación, la neuroprotección y la regulación del apetito. Los estudios preclínicos y clínicos han demostrado que los cannabinoides pueden inducir apoptosis en

células cancerosas, inhibir la angiogénesis y reducir la progresión del tumor. Además, se observó que el CBD tiene potencial en el tratamiento de trastornos de ansiedad y dolor crónico. Sin embargo, se destacó la variabilidad en la composición de los preparados de cannabis y la necesidad de supervisión médica debido a los posibles efectos adversos. Se concluye que los cannabinoides muestran un prometedor potencial terapéutico, especialmente en el tratamiento del cáncer, la ansiedad y el dolor crónico. Es esencial realizar más investigaciones clínicas para desarrollar pautas terapéuticas precisas. La supervisión médica es crucial para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos asociados al uso del cannabis medicinal.

Palabras clave: Cannabinoides; ligandos; Receptores CB1 y CB2; estudios clínicos; Sistema endocannabinoide.

ABSTRACT

Medicinal cannabis has gained attention in the scientific community due to its potential therapeutic applications. Various studies have explored its effects and mechanisms of action, especially in the context of the endocannabinoid system (ECS). The objective of this study was to interpret the molecular bases of medicinal cannabis through a literature review. Information was gathered from various scientific databases, including PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI, PLOS, JAFC, BJPS, and Medicinal Chemistry Research. Studies investigating the molecular mechanisms of cannabinoids and their impact on various medical conditions were included. The analysis revealed that the main cannabinoids, such as THC and CBD, interact with the CB1 and CB2 receptors of the ECS, modulating physiological processes such as pain, inflammation, neuroprotection, and appetite regulation. Preclinical and clinical studies have demonstrated that cannabinoids can induce apoptosis in cancer cells, inhibit angiogenesis, and reduce tumor

progression. Additionally, CBD has shown potential in the treatment of anxiety disorders and chronic pain. However, the variability in the composition of cannabis preparations and the need for medical supervision due to possible adverse effects were highlighted. It is concluded that cannabinoids show promising therapeutic potential, especially in the treatment of cancer, anxiety, and chronic pain. It is essential to conduct more clinical research to develop precise therapeutic guidelines. Medical supervision is crucial to maximize the benefits and minimize the risks associated with the use of medicinal cannabis.

Keywords: Cannabinoids; ligands; CB1 and CB2 receptors; clinical studies; endocannabinoid system.

Recibido: 02/08/2024

Aprobado: 17/09/2024

Introducción

La creciente aceptación y legalización del cannabis medicinal en diversas partes del mundo ha intensificado el interés científico en comprender sus bases moleculares y mecanismos de acción. El cannabis contiene numerosos compuestos bioactivos, entre ellos los fitocannabinoides, que interactúan con el sistema endocannabinoide (ECS) humano. Este sistema juega un papel crucial en la regulación de múltiples funciones fisiológicas, incluyendo la memoria, el aprendizaje, la temperatura, el sueño, el estado de ánimo, la fertilidad, la función inmunitaria, el apetito y el dolor.

A pesar del aumento en el uso del cannabis medicinal, persisten lagunas significativas en el conocimiento sobre cómo sus componentes moleculares

específicos interactúan con el ECS para producir efectos terapéuticos. Una revisión exhaustiva de la literatura científica es esencial para consolidar el conocimiento existente, identificar inconsistencias y destacar áreas que requieren mayor investigación. Este estudio proporciona una interpretación detallada de las bases moleculares del cannabis medicinal, contribuyendo al cuerpo de conocimiento necesario para el desarrollo de terapias más eficaces y seguras basadas en esta planta.

El principal problema científico abordado en este estudio es la falta de una comprensión integral y sistemática de las bases moleculares que sustentan los efectos terapéuticos del cannabis medicinal. A pesar de la abundante investigación sobre los componentes del cannabis y su interacción con el sistema endocannabinoide, la información está dispersa y, en muchos casos, carece de una interpretación unificada que relacione directamente las moléculas activas del cannabis con sus efectos biológicos específicos. Esta falta de cohesión en el conocimiento impide el avance hacia la optimización del uso del cannabis medicinal y la identificación de nuevas aplicaciones terapéuticas.

Este estudio busca resolver este problema mediante una revisión bibliográfica exhaustiva, analizando y sintetizando datos de múltiples fuentes científicas de alto impacto. Al hacerlo, se pretende proporcionar una visión clara y coherente de cómo los principales activos del cannabis interactúan con el ECS y otros sistemas biológicos, ofreciendo una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

Los cannabinoides son los componentes activos de la planta *Cannabis sativa*. Estos compuestos contienen en su estructura 2 o 3 anillos terpenofenólicos y aproximadamente 21 átomos de carbono. No obstante, actualmente se reconocen cannabinoides de origen vegetal, animal (endógenos) y sintéticos.⁽¹⁾

En esta revisión, se compila información sobre las propiedades terapéuticas de los cannabinoides, enfocándose en su mecanismo de acción y bases moleculares de interacción con receptores y ligandos para alcanzar importantes sitios terapéuticos. Se presenta evidencia científica del efecto antitumoral de los cannabinoides en modelos in vitro e in vivo, el cual es dependiente de la dosis, el estadio de la enfermedad, y el tipo y biogénesis del cáncer. También se evidencia la interacción de los cannabinoides en la respuesta inmunitaria y el control del ciclo celular.

La primera y más importante fuente de cannabinoides descubierta fue la planta *Cannabis sativa* L., que se utiliza como remedio herbario durante siglos. En la antigua China, se recomienda para tratar el dolor reumático, el estreñimiento, los trastornos del aparato reproductor femenino y la malaria, entre otras afecciones.⁽²⁾ Los cannabinoides producen sus efectos interactuando con receptores cannabinoides, siendo el cannabidiol (CBD) y el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) los más estudiados.⁽³⁾ Un avance significativo en la investigación de la marihuana y los cannabinoides ha sido el descubrimiento del sistema endocannabinoide (ECS), compuesto por endocannabinoides, enzimas para su biosíntesis y degradación, y dos receptores cannabinoides distintos (CB1 y CB2). Los genes que codifican estos receptores, *CNR1* y *CNR2*, se han mapeado en los cromosomas 6 y 1, respectivamente.⁽⁴⁾

Desde hace una década, se establece la existencia de un sistema de señalización cannabinoide endógeno y se comienza a investigar sus funciones fisiológicas.⁽⁵⁾ La concentración de delta-9-THC en la planta depende de su origen geográfico, variando entre 1 a 4 % en las hojas y flores, hasta 15 % en algunas variedades cultivadas para un alto rendimiento de cannabinoides. Las concentraciones reportadas son: 5 a 12 % en sin semilla (obtenido de plantas femeninas no

polinizadas), 3 a 6 % en la resina seca (hachís), y 30 a 50 % en el aceite de hachís, extraído de la resina prensada.⁽¹⁾

El objetivo principal de este estudio es interpretar mediante revisión bibliográfica las bases moleculares del cannabis medicinal.

Métodos

Esta revisión recopila información de diferentes bases de datos científicas, incluyendo PubMed, BioCell, Scielo, Elsevier, Redalyc, MDPI (Instituto Multidisciplinario de Publicaciones Digitales), PLOS (*Public Library of Science*), JAFAC (*Journal of Agricultural and Food Chemistry*), BJPS (*Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*) y *Medicinal Chemistry Research*. Las publicaciones recopiladas fueron seleccionadas de acuerdo a las palabras clave propuestas para esta investigación.

Para la búsqueda de artículos relevantes, se utilizaron las siguientes palabras clave: "cannabinoides", "cannabis medicinal", "sistema endocannabinoide", "THC", "CBD", "efectos terapéuticos", "mecanismo de acción", "cáncer y cannabinoides", "respuesta inmunitaria", "control del ciclo celular", y "propiedades moleculares del cannabis".

Criterios de inclusión

- Tipo de estudios: se incluyeron estudios revisados por pares, tanto artículos de investigación originales como revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Periodo de publicación: se incluyeron estudios publicados en los últimos 10 años (2014-2024) para asegurar la relevancia y actualidad de la información.
- Relevancia temática: estudios que aborden específicamente los efectos moleculares y terapéuticos de los cannabinoides y su interacción con el sistema endocannabinoide.

Criterios de exclusión

- Idioma: publicaciones en idiomas distintos al inglés y español fueron excluidas.
- Acceso restringido: estudios sin acceso completo al texto.

Procedimiento de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos mencionadas, utilizando las palabras clave definidas. Cada artículo recuperado fue evaluado inicialmente mediante la lectura del título y el resumen para determinar su relevancia. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión pasaron a una revisión completa del texto. Se filtraron los estudios seleccionados, eliminando duplicados y asegurando una cobertura amplia y exhaustiva del tema.

Análisis de datos

Los datos recopilados de los estudios seleccionados fueron analizados y sintetizados para proporcionar una visión integrada de las bases moleculares del cannabis medicinal. Se prestó especial atención a la interacción de los principales cannabinoides con el sistema endocannabinoide, sus mecanismos de acción, y los efectos terapéuticos observados en diversos modelos experimentales. La información se organizó de manera coherente para facilitar la interpretación y aplicación de los hallazgos en el contexto de la medicina y la investigación científica.

Resultados

Composición del Cannabis

Cannabinoides

El tetrahidrocannabinol (THC) fue aislado en 1964 y caracterizado como el principal constituyente activo del Cannabis sativa. Los receptores diana del THC fueron identificados en 1987 con el clonaje del ADNc de CB1.⁽⁶⁾ La planta Cannabis sativa

contiene más de 60 fitocannabinoides, siendo el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) el más abundante. Entre otros cannabinoides estudiados se encuentran el dronabinol (DBN), la nabilona (NB), el cannabinol (CBN), el cannabidiol (CBD), el cannabigerol (CBG) y el cannabicromeno (CBC).⁽⁷⁾

Los cannabinoides sintéticos, que pueden unirse a los receptores de los cannabinoides o producir efectos similares, también han sido objeto de estudio.⁽⁸⁾

Estos compuestos actúan sobre receptores específicos distribuidos en diversos órganos y sistemas del cuerpo, y se han investigado en modelos preclínicos para tratar condiciones como psicosis, epilepsia, ansiedad, trastornos del sueño, procesos neurodegenerativos, eventos isquémicos, emesis, ingesta de alimentos, diabetes tipo I, osteogénesis, sistema inmunológico y cáncer.⁽⁹⁾

Dentro de los fitocannabinoides, la Δ -9-tetrahydrocannabinol, el cannabiodiol (CDB) y el ácido ajulémico actúan como ligandos agonistas del CB1 y CB2 en el sistema nervioso central y órganos con inervación nerviosa periférica. Su síntesis está promovida por la concentración de Ca^{2+} extracelular, siendo NAPE-PLD una enzima dependiente de Ca^{2+} .⁽¹⁰⁾

Terpenos

Los terpenos son metabolitos secundarios responsables de las características organolépticas de las plantas, como aroma y sabor. Constituyen la mayor parte de los aceites esenciales y juegan un papel en la protección de las plantas frente a inclemencias climáticas y depredadores (11). En el cannabis, los terpenos contribuyen a los aromas, sabores y colores característicos de diversas cepas y pueden ser transformados en productos como solventes de limpieza, pesticidas y tintes.⁽¹²⁾ Además, un subconjunto de terpenos presenta propiedades terapéuticas y se está investigando su posible uso en medicina.⁽¹³⁾

Flavonoides

Los flavonoides son una categoría diversa de fitonutrientes presentes en muchas frutas, hortalizas, especias y plantas medicinales. Existen más de 6.000 tipos diferentes de flavonoides, que se agrupan en seis categorías principales: flavonoles, antocianinas, isoflavonoides, flavan-3-oles, flavonas y flavanonas. Estos compuestos contribuyen a la paleta de colores de frutas y verduras y tienen importantes beneficios para la salud.⁽¹⁴⁾

Los flavonoides exhiben propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales. La ingesta de flavonoides está asociada con una reducción del riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, y se ha observado que estos compuestos ejercen efectos beneficiosos en el sistema nervioso central y cerebral.^(15,16) Además, tienen la capacidad de mejorar la salud del cerebro y del sistema nervioso central debido a sus propiedades terapéuticas y antioxidantes.⁽¹⁷⁾

Fitocannabinoides vs. Cannabinoides sintéticos

Los cannabinoides se dividen en tres categorías principales: fitocannabinoides (naturales), cannabinoides sintéticos (producidos en laboratorio) y endocannabinoides (regulan funciones corporales).

Los cannabinoides sintéticos se utilizan clínicamente, pero pueden tener efectos secundarios graves y producir efectos más potentes e impredecibles que el THC natural.⁽¹⁸⁾ Los fitocannabinoides más conocidos, THC y CBD, interactúan con los receptores cannabinoides del cuerpo humano para producir una variedad de efectos terapéuticos. Otros fitocannabinoides incluyen el CBG, CBN y CBC.⁽¹⁹⁾

En cuanto a las ventajas, los fitocannabinoides son más seguros para el consumo humano en comparación con los cannabinoides sintéticos, que pueden tener efectos secundarios graves y perjudiciales para la salud.⁽²⁰⁾

Tipos de extractos

De la planta de cannabis se pueden obtener diversos tipos de extractos: aceite de cannabis, resina de cannabis, concentrados, ceras y chips. El aceite de cannabis se utiliza para fines médicos y puede tomarse por vía oral o aplicarse tópicamente. La resina de cannabis, rica en THC y otros cannabinoides, se utiliza para fumar o vaporizar. Los concentrados pueden contener hasta un 90 % de THC; la cera es una forma de concentrado con textura cerosa, y el chip es un concentrado de textura dura y quebradiza.^(21,22)

Los extractos de cannabis pueden proporcionar beneficios terapéuticos, pero también pueden causar efectos secundarios como ansiedad, paranoia y complicaciones respiratorias. Además, algunos extractos pueden ser ilegales, lo que resalta la importancia del control médico para garantizar un uso seguro y adecuado según la condición médica del paciente.⁽²⁰⁾

Mecanismo de acción Ligando-Receptor de los Cannabinoides

El mecanismo de acción molecular, bioquímico y fisiológico de los cannabinoides se establece en tres direcciones: mejorar el conocimiento de la relación estructura-actividad, la capacidad antagonista de algunos compuestos con menor potencia psicoactiva, y la relación entre potencia psicoactiva y reducción de niveles de AMPc.⁽¹⁾

Receptores de Cannabinoides en el cuerpo humano

Los endocannabinoides son moléculas lipídicas producidas en el organismo, principalmente por la remodelación de la membrana. La clonación de los receptores cannabinoides en células de mamíferos permitió la identificación de sus ligandos endógenos, como la anandamida (AEA) y el 2-araquidonoil glicerol (2-AG).⁽¹⁰⁾ En 1990, se identificaron los componentes principales del sistema endocannabinoide: dos tipos de receptores de cannabinoides (CB1 y CB2), dos ligandos endógenos principales (AEA y 2-AG), y las enzimas FAAH y MAG lipasa, responsables de la degradación de estos ligandos.⁽²⁾

Se han identificado dos receptores de cannabinoides acoplados a proteína G, CB1R y CB2R, aunque también existen otros receptores candidatos, incluidos canales iónicos y receptores nucleares.⁽⁴⁾ Los receptores CB1 y CB2 actúan principalmente en el sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmunitario, y también tienen importancia funcional en otros tejidos, incluyendo las lesiones miocárdicas.⁽⁶⁾

Hasta el momento, se han reconocido seis endocannabinoides: AEA, 2-AG, NADA, éter de noladina, virodamina y lisofosfatidilinositol, siendo AEA y 2-AG los más activos. Los cannabinoides exógenos, como los fitocannabinoides naturales y los cannabinoides sintéticos, también se unen a los receptores de cannabinoides.⁽⁶⁾

Actividades terapéuticas de los Cannabinoides

El sistema endocannabinoide (SEC) participa en la regulación metabólica, y su sobreestimulación se ha relacionado con patologías como obesidad, diabetes mellitus, retinopatía e hígado graso no alcohólico. Estos trastornos se relacionan a través de alteraciones en el metabolismo de los lípidos, incluyendo una sobreestimulación de la síntesis de ácidos grasos y una disminución en la beta-oxidación.⁽¹⁰⁾

Los ligandos a CB regulan varios aspectos de las funciones del cerebro, como la memoria, el aprendizaje, la transmisión sináptica y diversas formas de plasticidad, además de influir en procesos de desarrollo como la sinapsis y la neurogénesis. Otras funciones biológicas moduladas por los endocannabinoides incluyen la ansiedad, el apetito, la inflamación y el dolor.^(3,9)

Actividad analgésica

Los cannabinoides actúan sobre varios receptores a través de diferentes mecanismos. El THC inhibe la liberación de neurotransmisores que transmiten señales de dolor en la médula espinal y el cerebro.⁽²³⁾ Investigaciones sugieren que los cannabinoides no psicoactivos, como el cannabidiol (CBD), pueden tener efectos analgésicos y antiinflamatorios, aliviando el dolor crónico.^(11,23,24)

La anandamida, un cannabinoide endógeno, facilita la transmisión de señales químicas entre células nerviosas en todo el sistema nervioso, influyendo en aspectos como el placer, la memoria, el pensamiento, la concentración, el movimiento, la coordinación y la percepción del tiempo y el espacio.⁽²⁵⁾ El THC se une a los receptores cannabinoides en las neuronas de estas áreas cerebrales, activándolos y modificando funciones cognitivas y físicas.^(26,27)

En estudios sobre la aplicación del cannabis medicinal en la gestión del dolor, se observó una significativa reducción en la intensidad del dolor y una mejora en la calidad del sueño. También se ha demostrado la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático, una categoría de dolor crónico originado por daño o disfunción en el sistema nervioso.^(22,28)

Actividad antiinflamatoria

Cuando el cuerpo se inflama debido a una lesión o infección, los endocannabinoides pueden unirse a los receptores CB1 y CB2 para modular la respuesta inflamatoria.⁽¹⁹⁾ Los cannabinoides exógenos, como el THC, pueden unirse a los receptores CB1 en el cerebro y el sistema nervioso central, produciendo euforia y efectos antiinflamatorios al modular las respuestas inmunitarias.⁽²⁰⁾

Un aspecto interesante de la actividad antiinflamatoria de los cannabinoides es su capacidad para reducir la liberación de citocinas proinflamatorias. Las citocinas son proteínas clave en la señalización celular que pueden desencadenar respuestas inflamatorias excesivas.⁽⁹⁾ Estudios muestran que el CBD puede inhibir la producción y liberación de citocinas inflamatorias, ayudando a reducir la inflamación y sus efectos negativos en el organismo.^(29,30)

Además de sus efectos sobre las citocinas, los cannabinoides pueden modular la actividad de células inmunitarias como los linfocitos y la microglía, ayudando a mantener el equilibrio del sistema inmunológico y evitando respuestas inmunes hiperactivas que causan daño tisular.⁽³¹⁾ La inflamación, acompañada de dolor

debido a la liberación de sustancias químicas inflamatorias y la activación de terminaciones nerviosas, puede ser aliviada por los cannabinoides que modulan la transmisión de señales de dolor en los sistemas nerviosos central y periférico, proporcionando alivio eficaz a personas con enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis.⁽²⁸⁾

Ruta CB1R y CB2R

Los receptores CB1 se encuentran en el sistema nervioso central, incluyendo el cerebro y la médula espinal, y median los efectos psicoactivos asociados con el consumo de cannabinoides como el THC (tetrahidrocannabinol), el principal activo de la marihuana. La activación de los receptores CB1R puede afectar la cognición, el estado de ánimo, la percepción del dolor y el apetito.⁽³²⁾ Las proteínas G y β -arrestinas son importantes en la señalización de estos receptores, influyendo en funciones corporales como las cardiovasculares, reproductivas, respiratorias, así como en el desarrollo neuronal y procesos neuromoduladores.^(32,33,34) La señalización a través de los receptores CB1 también regula negativamente la liberación de neurotransmisores mediante la inhibición de la fosforilación de los canales de potasio tipo A.⁽³⁵⁾

Los receptores CB2 se encuentran principalmente en el sistema inmunológico y en otros tejidos periféricos, como el sistema digestivo y el sistema cardiovascular. Están relacionados con la regulación del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria.^(9,23) La activación de los receptores CB2R se asocia con efectos antiinflamatorios y analgésicos.⁽²³⁾ Estos receptores no producen efectos psicoactivos, ya que activan vías de señalización que involucran la fosfolipasa C (PLC) y el inositol 1,4,5-trifosfato (IP3).⁽⁹⁾

El endocannabinoide 2-AG desencadena la depleción de iones de calcio (Ca^{2+}) del retículo endoplasmático (RE), seguido de la activación de la entrada capacitativa de Ca^{2+} (CCE) y un aumento temporal de los iones de calcio en las

mitocondrias.^(36,37) Los receptores CB2, activados por el 2-AG, modulan las respuestas inmunitarias, incluyendo la regulación de la proliferación, supervivencia y migración de las células del sistema inmunológico.⁽³⁸⁾ El receptor CB2 desempeña un papel en la regulación de la inmunidad de las células B, promoviendo su ubicación adecuada en la zona marginal, lo que permite responder a antígenos extraños y producir IgM, un componente esencial de la inmunidad protectora contra microorganismos multivalentes.

Sin embargo, se ha demostrado que los fitocannabinoides, como el Δ 9-THC, suprimen la proliferación de los linfocitos B y T en respuesta a actividades mitógenas específicas, inhibiendo la actividad citotóxica y la proliferación y maduración de los linfocitos T citotóxicos.⁽³⁹⁾ La investigación sobre estos receptores y el sistema endocannabinoide sigue siendo un área activa de estudio en la ciencia médica y farmacológica.

Ruta GPR55

El gen humano GPR55 (hGPR55) fue aislado inicialmente en 1999 como un receptor huérfano, compartiendo una baja homología de secuencia de aminoácidos con CB1 y CB2, y mostrando mayor similitud con otros receptores huérfanos y purinoceptores.⁽⁴⁰⁾ El receptor 55 acoplado a proteína G (GPR55) es un receptor sensor de lípidos y péptidos, siendo sus agonistas endógenos lipídicos principalmente lisoglicerofosfolípidos, con el lisofosfatidilinositol (LPI) como el más estudiado.⁽⁴¹⁾

GPR55 es considerado un tercer receptor de cannabinoides, capaz de activarse mediante ligandos endógenos como el LPI y la N-Araquidonilglicina (NAGly), así como por una variedad de cannabinoides endógenos, fitocannabinoides y sintéticos, incluyendo la anandamida (AEA), el 2-arachidonoylglycerol (2-AG), el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y varios compuestos sintéticos.^(38,40)

Aunque el GPR55 muestra diferencias estructurales significativas en comparación con los receptores de cannabinoides CB1 y CB2 y carece del sitio de unión clásico de cannabinoides, su sitio de unión posee características únicas. Este sitio de unión presenta una mayor proporción de residuos hidrófilos en comparación con los sitios de unión altamente hidrófobos de los receptores CB1 y CB2.^(32,42,43)

El GPR55 es una proteína de siete dominios transmembrana cuya activación desencadena la liberación intracelular de calcio dependiente de Gaq/12 y Ga13, así como la activación de la proteína RhoA, lo que influye en la dinámica del citoesqueleto. También se ha observado que la activación del GPR55 conduce a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo ERK1/2 y CREB, y a la activación de las vías NFkB y NFAT. Sin embargo, estas respuestas son dependientes de los ligandos, lo que complica la farmacología del receptor.^(23,41)

Ligandos

Los ligandos son cruciales para la actividad de los cannabinoides y pueden ser endógenos o exógenos, uniéndose a los receptores cannabinoides en el sistema endocannabinoide del cuerpo. Se clasifican en:

- **Endocannabinoides:** producidos naturalmente por el cuerpo.
 1. Anandamida (AEA): un lípido involucrado en la regulación del estado de ánimo, apetito y sensación de dolor.
 2. Arachidonoylglycerol (2-AG): regula el dolor, el sistema inmunológico y otras funciones.^(44,45)
- **Fitocannabinoides:**
 1. Delta-9-tetrahidrocannabinol (THC): psicoactivo que actúa principalmente en el receptor CB1 en el sistema nervioso central.
 2. Cannabidiol (CBD): no es psicoactivo y puede interactuar con los receptores CB1 y CB2, además de otros sistemas de señalización en el cuerpo.⁽³⁸⁾

- **Sintéticos:** incluyen el dronabinol y la nabilona, utilizados en terapias para tratar náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia y para estimular el apetito.⁽⁴²⁾

Los ligandos de cannabinoides interactúan con los receptores en el sistema endocannabinoide, modulando procesos fisiológicos como el dolor, el estado de ánimo, el apetito y la inflamación.^(23,32) Esta interacción es un tema clave en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas.⁽⁴⁴⁾

Receptores

- Receptor Cannabinoide Tipo 1 (CB1): principalmente en el sistema nervioso central, incluyendo la médula espinal, cerebro, sistema reproductor, gastrointestinal y tejidos periféricos. Involucrados en la modulación del dolor, memoria, estado de ánimo y apetito, son responsables de los efectos psicoactivos del THC.⁽⁹⁾
- Receptor Cannabinoide Tipo 2 (CB2): principalmente en células del sistema inmunológico, la piel y el sistema gastrointestinal. Modulan el dolor y protegen tejidos dañados.⁽⁴⁶⁾
- Receptor GPR55: sugerido como regulador de funciones como el dolor y la presión arterial. El receptor TRPV1, activado por cannabinoides como la capsaicina, está involucrado en la percepción del dolor y la regulación de la temperatura corporal.⁽²⁵⁾

El CB1 es el receptor acoplado a proteína G más abundante en las terminaciones nerviosas pre-sinápticas del cerebro, y se expresa en otros tejidos como el tejido adiposo, hígado, músculo esquelético, riñón, corazón, piel y células- β del páncreas. En contraste, el receptor CB2 se expresa principalmente en células de los sistemas inmunitario y hematopoyético, y en menor medida en órganos como el hígado y en células tipo osteoblastos y microglía.^(10,47)

Interacción de Cannabinoides y enzimas en cáncer

La interacción entre cannabinoides y cáncer es un área de rápido desarrollo. Los cannabinoides, especialmente el cannabidiol (CBD) y el tetrahidrocannabinol (THC), muestran efectos en la progresión del cáncer y alivio de síntomas asociados con la enfermedad y su tratamiento, como la quimioterapia.⁽⁴⁸⁾ Estudios preclínicos han demostrado actividad antitumoral, particularmente del THC, en modelos animales y cultivos celulares, asociados con la inducción de apoptosis en células cancerosas y la inhibición de la angiogénesis.⁽⁴⁹⁾

Los cannabinoides interactúan con enzimas involucradas en la síntesis y metabolismo de endocannabinoides. El THC puede inhibir la enzima FAAH, que degrada la anandamida, afectando la señalización endocannabinoide y aumentando los niveles de anandamida en el cuerpo.^(42,49) Además, los cannabinoides pueden modular la respuesta inmunológica, regulando enzimas y citocinas que juegan un papel crucial en la inflamación y la respuesta inmunológica contra las células cancerosas.⁽⁴¹⁾

Targets de Cannabinoides en cáncer

Estudios experimentales sugieren que los cannabinoides pueden tener propiedades antitumorales, aunque esto no ha sido demostrado concluyentemente en ensayos clínicos con humanos.⁽³²⁾ Inicialmente, se observó que el delta-9-THC, delta-8-THC y el cannabinol inhibían el crecimiento de células de adenocarcinoma de pulmón en cultivos celulares y en ratones.⁽⁴⁸⁾ En Europa e Israel, investigaciones han explorado el potencial antitumoral de los cannabinoides en varios tipos de cáncer, incluyendo gliomas, linfomas, melanomas, y cánceres de pulmón, mama, páncreas y colorrectal.⁽³⁸⁾

Los cannabinoides han mostrado especificidad para matar selectivamente células tumorales sin afectar a las células sanas, relacionado con el receptor CB1, que induce procesos como la autofagia y la apoptosis celular.⁽⁴²⁾ Los endocannabinoides inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial,

reduciendo la angiogénesis y la invasión de células cancerosas.⁽⁵⁰⁾ También se ha descubierto que inhiben la actividad de la metaloproteinasa 2, previniendo la invasividad y diseminación de las células cancerosas. Informes de series de casos sugieren un efecto antitumoral del CBD en pacientes con cáncer cerebral.⁽³³⁾

Inhibición de la angiogénesis del cáncer

Varios derivados de plantas, así como cannabinoides sintéticos y endógenos, reducen la proliferación de células en cultivos de diversas líneas tumorales.⁽³⁰⁾ La administración de cannabinoides en ratones detiene el crecimiento de xenotransplantes de células cancerosas como carcinoma de pulmón, glioma, carcinoma de piel, páncreas, epiteloma de tiroides, linfoma y melanoma.⁽⁴²⁾

Técnicas bioquímicas y farmacológicas han mostrado cómo los receptores cannabinoides pueden ejercer efectos antitumorales, incluyendo el uso de agonistas y antagonistas selectivos y la evaluación de la expresión de receptores en tumores, centrando muchas investigaciones en los gliomas.^(30,48) La introducción de THC y del agonista cannabinoide sintético WIN-55,212-2 en ratas ha mostrado una disminución en el crecimiento de células de glioma.⁽⁴⁸⁾ Los cannabinoides suprimen el crecimiento de células de glioma al unirse a receptores específicos en la superficie de las células cancerosas, modulando vías de señalización celular que inducen apoptosis y reducen la angiogénesis, disminuyendo así el suministro de nutrientes y oxígeno al tumor.⁽⁴⁷⁾

Actividad inmunológica

Investigaciones recientes en ratas y ratones han respaldado la idea de que el Δ^9 -THC y el CBD poseen efectos anticancerígenos, fundamentados en su capacidad para: (i) inducir apoptosis en células cancerosas, (ii) bloquear la angiogénesis en tumores y (iii) reducir la migración de células cancerosas, evidenciado en gliomas.⁽³⁴⁾

Un estudio sobre el impacto de los endocannabinoides (CE) mostró que el 2-AG afecta a diferentes subgrupos de células del sistema inmunológico implicadas en la progresión del adenocarcinoma ductal pancreático. Las células dendríticas expuestas al 2-AG produjeron más citocinas proinflamatorias por la activación del receptor CB1.⁽²³⁾ No se observó activación simultánea de células T en el bazo, creando un entorno inmunosupresor.⁽⁵¹⁾

El THC puede aumentar el crecimiento del cáncer de mama e incentivar la propagación de células cancerosas al inhibir la respuesta inmune antitumoral mediante la mejora de las citocinas asociadas a Th2.⁽⁵²⁾ La existencia de los receptores CB1 y CB2 en células del sistema inmunológico sugiere su papel en la regulación inmunológica, influyendo en la activación de células inmunológicas por estímulos inflamatorios.⁽³⁴⁾

Reducción de náuseas y vómitos

El cannabis es utilizado como antiemético, con nabilona (Cesamet), un cannabinoide sintético, para contrarrestar vómitos y dolor neuropático asociados a la quimioterapia, imitando al THC con efectos psicoactivos.⁽³⁴⁾ Los cannabinoides también se usan en el tratamiento del VIH y cáncer para aumentar el apetito y reducir náuseas, efectos relacionados con la estimulación de los receptores CB1 en áreas del cerebro que controlan estas funciones.⁽⁵³⁾ El dronabinol, un compuesto psicoactivo del cannabis, fue aprobado para tratar efectos secundarios de la quimioterapia en casos de náuseas y vómitos.⁽³³⁾

Inducción de sueño

Estudios muestran que el consumo de cannabis ayuda a conciliar el sueño, interactuando con los receptores CB1 y CB2 del THC en el sistema endocannabinoide, facilitando el inicio del sueño y aumentando las horas totales de sueño. Sin embargo, el uso crónico de cannabis puede reducir el sueño de onda lenta (NO REM), afectando la calidad del sueño y causando somnolencia diurna.⁽³⁴⁾

La anandamida también actúa como inductor del sueño a través de los receptores CB1. La administración de SR141716A bloquea el efecto inductor del sueño de la anandamida, indicando que el receptor CB1 juega un papel significativo en la generación del sueño.^(54,55)

El receptor CB1 muestra variaciones en función del estado de vigilia. Tras una privación total de sueño REM, se observa un aumento significativo en el ARNm del receptor CB1, sugiriendo su papel en la generación del sueño y respuesta a cambios en la homeostasis del sueño.⁽⁵⁷⁾ Además, los animales privados de SMOR y tratados con SR141716A no experimentan un aumento excesivo de SMOR después de la privación, implicando al receptor CB1 en la regulación del rebote de SMOR.⁽⁵⁸⁾

Actividad neurológica

Los cannabinoides han mostrado importantes actividades neurológicas. Los efectos conductuales del delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), principal activo de la marihuana, incluyen la regulación de la liberación de neurotransmisores a través de la activación de los receptores CB1 presinápticos ubicados en distintos tipos de terminales axónicos en todo el cerebro. La participación de los endocannabinoides en la señalización retrógrada en las sinapsis GABAérgicas y glutamatérgicas ha sido demostrada, evidenciando su rol crucial en la modulación de la neurotransmisión.^(5,33)

Los fitocannabinoides también presentan actividades neurofarmacológicas y neuroprotectoras, mientras que la neurogénesis se asocia principalmente con los endocannabinoides, sugiriendo su uso en el tratamiento de patologías neurodegenerativas con menor neurotoxicidad.^(59,60) El progreso en la comprensión de las acciones biológicas de los cannabinoides ha planteado cuestiones críticas sobre los mecanismos moleculares de las alteraciones bioquímicas y de comportamiento inducidas por estos compuestos.^(4,34)

Los endocannabinoides, producidos según demanda y liberados desde las neuronas postsinápticas, viajan hacia atrás a través de la sinapsis y activan los receptores cannabinoides CB1 presinápticos, modulando las funciones presinápticas.⁽⁶¹⁾ Esta señalización endocannabinoide retrógrada es crucial para la plasticidad sináptica a corto y largo plazo en las sinapsis excitadoras e inhibitoras en muchas regiones del cerebro, contribuyendo a diversos aspectos de la función cerebral, incluidos el aprendizaje y la memoria.⁽⁵⁹⁾

Los receptores cannabinoides descritos para el sistema endocannabinoide (SEC) incluyen los receptores activados por proliferador de peroxisoma de tipo alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ), el receptor de potencial transitorio tipo V1 (TVPR1), los receptores de N-araquidonilglicina (GPR18 y GPR55), CB1 y CB2 (60). El CB1 está ampliamente distribuido en el cerebro, con altas concentraciones en el hipotálamo, hipocampo, corteza frontal y amígdala, mientras que el CB2 se encuentra predominantemente en el tejido glial, principalmente en la microglia. Ambos receptores son transmembranales y acoplados a proteínas de tipo G.⁽¹⁰⁾

Efectos cardiovasculares

Estudios epidemiológicos indican que el consumo de marihuana aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), aunque los mecanismos específicos siguen en estudio.⁽⁶²⁾ En dosis altas, el sistema parasimpático puede producir bradicardia e hipotensión arterial, con estudios en animales sugiriendo que estos efectos se deben a la inhibición simpática mediada por los receptores CB1.⁽⁶³⁾

El consumo de cannabis se ha relacionado con el desarrollo de aleteo y fibrilación auriculares, así como con bradicardia sinusal y bloqueo auriculo-ventricular (BAV).⁽⁷⁾ Los pacientes que toman anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios, comúnmente recetados para afecciones cardíacas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pueden encontrar que el cannabis reduce

la eficacia de estos medicamentos, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares recurrentes.⁽⁶⁴⁾

El consumo de cannabis también causa un aumento en la carboxihemoglobina, lo que incrementa la demanda de oxígeno al miocardio y provoca una mayor agregación plaquetaria.⁽⁶²⁾ En un estudio de Mittleman *et al.*, se analizaron más de 3.800 casos de infarto de miocardio, y se encontró que el consumo de marihuana una vez por semana aumentaba el riesgo de muerte 2,5 veces, mientras que el uso más frecuente incrementaba el riesgo de muerte por accidente cardiovascular cuatro veces más.^(1,7,50,65)

Fases preclínicas y clínicas para el uso del Cannabis

Fases preclínicas

Los estudios preclínicos resaltan la importancia de incorporar estudios epidemiológicos para evaluar el potencial de los cannabinoides como opciones terapéuticas sistémicas. Algunos estudios observacionales han revelado que el consumo de cannabis reduce significativamente el tiempo hasta la progresión del tumor y mejora la supervivencia general en pacientes con cáncer, además de influir en el sistema inmunológico.⁽⁴⁴⁾

La evidencia preclínica apoya el uso del CBD como tratamiento para el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno de estrés postraumático cuando se administra de forma aguda. Sin embargo, hay pocos estudios sobre la dosificación crónica de CBD, y la evidencia en humanos sobre su efecto ansiolítico también se limita a dosis agudas, con escasos estudios en poblaciones clínicas.⁽⁶⁶⁾

Un estudio observacional retrospectivo ha indicado que la combinación de cannabis con nivolumab puede reducir la tasa de respuesta a la inmunoterapia, aunque no afectó la supervivencia sin progresión ni la supervivencia general. En un modelo multivariado, el cannabis fue el único factor significativo que redujo la tasa

de respuesta a la inmunoterapia (37.5 % RR con nivolumab solo frente a 15.9 % en el grupo de nivolumab-cannabis).⁽⁶⁷⁾

La administración de cannabinoides en diversos estudios se ha realizado mediante la ingesta de aceite de cannabis o la inhalación de cannabis fumado, con modificaciones en los productos de cannabis durante el transcurso del estudio.⁽⁶⁸⁾

Los endocannabinoides actúan de manera retrógrada en la sinapsis, produciéndose en la neurona postsináptica y afectando los receptores en la membrana presináptica, lo que reduce la liberación de neurotransmisores excitadores. En las células neuronales, la activación de los receptores CB regula las interacciones entre células gliales y neuronas, así como entre neuronas y células inmunológicas en el sistema nervioso periférico y central.^(69,70)

El aceite de cannabis de amplio espectro ha demostrado ser una alternativa eficaz para revertir el modelo de fibromialgia inducida por reserpina.⁽⁷¹⁾

A pesar de la evidencia concluyente que respalda la capacidad de los cannabinoides para regular y reducir la señal de dolor nociceptivo, así como influir en los procesos de cronificación del dolor conocidos como sensibilización, se enfrentan desafíos significativos en la aplicación práctica de esta evidencia desde el ámbito preclínico al clínico.⁽⁶⁹⁾

Ventajas preclínicas

- Permite cuantificar de forma objetiva la respuesta.
- Se pueden estudiar los efectos sin influencia de otros fármacos.
- Los individuos que participarán del experimento son cuidadosamente seleccionados.
- Se pueden ajustar las variables farmacocinéticas.
- Se controlan todas las variables necesarias.⁽⁴⁹⁾

Fase clínica

En ensayos clínicos controlados, se han comparado los efectos antieméticos del THC (administrado por vía oral) con los de un placebo u otros fármacos antieméticos en pacientes con náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer. Las revisiones sistemáticas de estos ensayos concluyen que el THC y otros cannabinoides (agonistas cannabinoides) fueron más eficaces que el placebo y, a menudo, mostraron niveles de eficacia similares a los de los antieméticos con los que se compararon.⁽⁸⁾

Discusión

Muchos estudios informan sobre la participación crítica de los receptores CB1 y CB2 en las lesiones miocárdicas. En estos estudios se utilizan enfoques tanto farmacológicos como genéticos para investigar las funciones de CB1 y CB2, revelando que, aunque comparten alguna identidad de secuencia o ubicación, estos receptores tienen diferencias básicas y, a veces, funciones antagónicas en una variedad de lesiones miocárdicas.⁽⁶⁾

La composición de los preparados de cannabis puede variar considerablemente, dependiendo de la variedad de cannabis, las condiciones de cultivo y el almacenamiento de los preparados. Esta variabilidad complica la evaluación de su eficacia en ensayos clínicos.⁽⁸⁾

Gran parte de la investigación sobre cannabinoides y cáncer se realiza en modelos preclínicos y estudios en animales. Se necesita más investigación clínica en humanos para comprender completamente los efectos y la seguridad de los cannabinoides en pacientes con cáncer. La respuesta al tratamiento con cannabinoides puede variar según el tipo y la etapa del cáncer, así como la genética individual.^(22,42,49)

El mercado mundial del cannabis se centra en gran medida en su potencial recreativo, pero el entusiasmo por su uso médico tiene fundamentos clínicos y científicos. El efecto del cannabis se ha estudiado ampliamente a nivel epidemiológico, preclínico y, más recientemente, en estudios clínicos aleatorizados, demostrando las posibilidades clínicas del cannabis medicinal. Aunque todavía existen grandes lagunas en el conocimiento sobre muchas aplicaciones terapéuticas, el cannabis se reconoce como una opción adecuada para tratar epilepsia de difícil manejo, ciertas dolencias neurológicas y dolor crónico. Sin embargo, muchos profesionales de la salud aún no cuentan con suficiente información sobre sistemas de dosificación o planes terapéuticos efectivos con cannabis.^(72,73)

Actualmente, no hay suficiente evidencia para afirmar que el cannabis tiene actividad antitumoral en seres humanos. Se necesitan metaanálisis y ensayos clínicos de alta calidad para respaldar esta afirmación.^(42,77)

Existe controversia respecto al uso y autorización de medicamentos con principios activos del cannabis. Investigaciones recientes sugieren que los efectos secundarios de los cannabinoides se deben a su interacción con el receptor CB1, mientras que la interacción con el receptor CB2 apenas provoca efectos secundarios.⁽³⁴⁾

En resumen, aunque la investigación sobre los efectos terapéuticos del cannabis y sus derivados ha avanzado significativamente, aún es necesario realizar estudios clínicos más robustos para validar su eficacia y seguridad en diversas condiciones médicas. La variabilidad en la composición de los preparados de cannabis y la respuesta individual al tratamiento son desafíos que deben abordarse para optimizar su uso terapéutico.

El presente estudio se relaciona con la investigación de Valverde-González *et al.* (2024), pues ambas investigaciones abordan los efectos de sustancias

psicoactivas en la salud humana, destacando la necesidad de comprender tanto los mecanismos moleculares de acción como las implicaciones clínicas de su consumo. Mientras que este estudio se centra en el potencial terapéutico del cannabis, el estudio de Valverde-González *et al.*⁽⁷⁴⁾ explora los impactos negativos de sustancias como el alcohol, las drogas ilícitas y el tabaco en el desarrollo fetal, proporcionando una visión integral sobre los riesgos y beneficios asociados al uso de estas sustancias.

También se relaciona con la investigación de Herrera-Lazo y Cobo-Álvarez (2024),⁽⁷⁵⁾ pues ambas investigaciones se enfocan en el impacto de sustancias psicoactivas en la salud humana, subrayando la necesidad de entender los mecanismos moleculares y las consecuencias clínicas de su consumo. El estudio de Herrera-Lazo y Cobo-Álvarez examina los efectos adversos del consumo materno de tabaco, alcohol y drogas en el desarrollo fetal, ofreciendo una perspectiva complementaria sobre los riesgos y beneficios asociados con estas sustancias.

Igualmente, este estudio se relaciona con la investigación de Solís Sánchez *et al.* (2024). Ambas investigaciones examinan los efectos y aplicaciones del cannabis en el ámbito médico, con un enfoque en entender los mecanismos moleculares y terapéuticos. Mientras nuestro estudio se centra en la comprensión detallada del sistema endocannabinoide y los efectos específicos de los cannabinoides a nivel molecular, el estudio de Solís Sánchez *et al.*⁽⁷⁶⁾ aborda una visión más amplia de las aplicaciones terapéuticas del cannabis en la práctica médica. Juntas, estas investigaciones proporcionan una comprensión integral de los potenciales beneficios médicos del cannabis y sus implicaciones clínicas.

Conclusiones

En los últimos años, se han documentado importantes actividades terapéuticas del cannabis. Diversos grupos de investigación han trabajado para elucidar los mecanismos a través de los cuales el cannabis ejerce sus efectos. Los estudios en diferentes modelos experimentales han destacado la relevancia del sistema endocannabinoide (ECS) como diana terapéutica y la aplicación de compuestos de síntesis química.

El sistema endocannabinoide desempeña un papel crucial en diversos procesos fisiológicos debido a la interacción entre los ligandos endógenos, las enzimas metabolizantes y los neurotransmisores. Sin embargo, es esencial considerar que, además de los efectos beneficiosos, también se han documentado efectos adversos. Por esta razón, el manejo terapéutico del cannabis requiere la supervisión directa de personal de salud.

La interacción de los cannabinoides con receptores endógenos y otros sistemas de señalización en el cuerpo sigue siendo un área de investigación activa. Estudios en curso buscan comprender mejor cómo estos compuestos afectan la salud y el bienestar humanos, así como desarrollar tratamientos médicos basados en cannabinoides.

Es evidente que, aunque el cannabis tiene potencial terapéutico significativo, también presenta desafíos que deben abordarse mediante investigación continua y control médico estricto. Solo así se podrán optimizar sus beneficios terapéuticos y minimizar los riesgos asociados.

Referencias bibliográficas

1. Mosquera J. Marihuana - cannabis aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Bogotá, Colombia; 2000. 362 p.

2. Dariš B, Tancer Verboten M, Knez Ž, Ferik P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosn J Basic Med Sci.* 2019 Feb 12;19(1):14–23.
3. Cáceres Guido P. Cannabis medicinal: más allá del mito, solo otra droga (vegetal). *Salud Colect.* 2022 May 6;18
4. Onaivi ES. Cannabinoid Receptors in Brain. In: *Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling* . 2009 [cited 2023 Mar 8]. p. 335–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19897083/>
5. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of Endogenous Cannabinoids in Synaptic Signaling. *Physiol Rev.* 2003 Jul;83(3):1017–66.
6. Tang X, Liu Z, Li X, Wang J, Li L. Cannabinoid Receptors in Myocardial Injury: A Brother Born to Rival. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 26;22(13):6886.
7. Torres C. Uso medicinal de la Marihuana. *Scielo.* 2019;31(2):10.
8. Observatorio Europeo de la drogas y toxicología. Uso médico del cannabis y los cannabinoides . 1st ed. Oficina de Publicaciones de la Unión Europea L, 2019.editor. Vol. 1. Lisboa:
https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TDO618186ESN_PDF.pdf
9. Avello MPEFPCP. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Médica Chile* . 2017 Aug 26 [cited 2023 Oct 11];1:360–7. Available from:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n3/art10.pdf>
10. Soria-Lara DM, Gaitán-Vélez BV, Jiménez-Islas H, Miranda-López R. El Sistema de Endocannabinoides como regulador de la lipogénesis y su posible modulación por la mangiferina. *Revista Biomédica.* 2019 May 8;30(2). Disponible en:
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472019000200083

11. Kis B, Ifrim FC, Buda V, Avram S, Pavel IZ, Antal D, et al. Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 25;20(23):5905.
12. Robson P. Cannabis. *Arch Dis Child*. 1997 Aug 1;77(2):164–6.
13. Koltai H, Poulin P, Namdar D. Promoting cannabis products to pharmaceutical drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Apr;132:118–20.
14. Sommano SR, Chittasupho C, Ruksiriwanich W, Jantrawut P. The Cannabis Terpenes. *Molecules*. 2020 Dec 8;25(24):5792.
15. Radwan MM, Chandra S, Gul S, ElSohly MA. Cannabinoids, Phenolics, Terpenes and Alkaloids of Cannabis. *Molecules*. 2021 May 8;26(9):2774.
16. Micalizzi G, Vento F, Alibrando F, Donnarumma D, Dugo P, Mondello L. Cannabis Sativa L.: a comprehensive review on the analytical methodologies for cannabinoids and terpenes characterization. *J Chromatogr A*. 2021 Jan 25;1637:461864.
17. Liktör-Busa E, Keresztes A, LaVigne J, Streicher JM, Largent-Milnes TM. Analgesic Potential of Terpenes Derived from Cannabis sativa. *Pharmacol Rev*. 2021 Oct;73(4):1269–97.
18. Schurman LD, Lu D, Kendall DA, Howlett AC, Lichtman AH. Molecular Mechanism and Cannabinoid Pharmacology. In: *Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels*. 2019. p. 323–53.
19. Wei TT, Chandy M, Nishiga M, Zhang A, Kumar KK, Thomas D, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation. *Cell*. 2022 May;185(10):1676-1693.e23.
20. National Institute on drug abuse. página web. National Institutes of Health. 2019. p. 1–10.
21. Sharafi G, He H, Nikfarjam M. Potential Use of Cannabinoids for the Treatment of Pancreatic Cancer. *J Pancreat Cancer*. 2019 Jan 1;5(1):1–7.

22. Jett J, Stone E, Warren G, Cummings KM. Cannabis Use, Lung Cancer, and Related Issues. *J Thorac Oncol*. 2018 Apr;13(4):480–7.
23. Sociedad Española del Dolor. Cannabis en el tratamiento del dolor: consideraciones clínicas y de investigación. *Scielo*. 2017 Feb 1;1(24). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462017000100010
24. Moss DA, Hawks MK, Snyder MJ, Crawford PF. Integrative Medicine: Cannabis and Cannabis-Related Drugs. *FP Essent*. 2021 Jun;505:28–34.
25. De Janon Quevedo L. Cannabis y medicina tradicional: libertad, sociabilidad y subsidiariedad de este tipo de fitoterapia. In: *Bioética UCA Argentina*. 2015. p. 1–19.
26. Naderi J, Dana N, Javanmard S, Amooheidari A, Yahay M, Vaseghi G. Effects of standardized Cannabis sativa extract and ionizing radiation in melanoma cells in vitro. *J Cancer Res Ther*. 2020;16(6):1495.
27. Emhemmed F, Zhao M, Yorulmaz S, Steyer D, Leitao C, Alignan M, et al. Cannabis sativa Extract Induces Apoptosis in Human Pancreatic 3D Cancer Models: Importance of Major Antioxidant Molecules Present Therein. *Molecules*. 2022 Feb 11;27(4):1214.
28. Besser E, Gelfand A, Lewitus GM, Novak-Kotzer H, Procaccia S, Berman P, et al. Antitumoral effects of cannabis in Notch1-mutated T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Commun*. 2023 Jun 21;43(6):711–5.
29. Abrams DI. Cannabis, Cannabinoids and Cannabis-Based Medicines in Cancer Care. *Integr Cancer Ther*. 2022 Jan 26; 21:153473542210817.
30. Pagano C, Navarra G, Coppola L, Avilia G, Bifulco M, Laezza C. Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 19;23(6):3344.
31. Salcin H, Goker Bagca B, Alcitepe I, Biray Avci C, Aslan R, Annette Akgur S, et al. Investigating the Effects of a Synthetic Cannabinoid on the Pathogenesis of

Leukemia and Leukemic Stem Cells: A New Therapeutic Approach. Cannabis Cannabinoid Res. 2022 Jul 14.

32. Zuñiga Mario, López Alberto. Terapia antitumoral con el uso de cannabinoides, un descubrimiento que podría cambiar la evolución del cáncer. Elsevier . 2014 [cited 2023 Oct 14];13(4):244–51. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-terapia-antitumoral-con-el-uso-X1665920114579076>

33. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2014 Apr 29;82(17):1556–63.

34. García CS, Banderas LM, Holgado MA. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativas. Ars Pharm. . 2015 Mar 15 [cited 2023 Oct 14];56(2):77–87. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v56n2/revision2.pdf>

35. Muller C, Morales P, Reggio PH. Cannabinoid Ligands Targeting TRP Channels. Front Mol Neurosci. 2019 Jan 15;11.

36. Behl T, Makkar R, Sehgal A, Singh S, Makeen HA, Albratty M, et al. Exploration of Multiverse Activities of Endocannabinoids in Biological Systems. Int J Mol Sci. 2022 May 20;23(10):5734.

37. Boczek T, Zylinska L. Receptor-Dependent and Independent Regulation of Voltage-Gated Ca²⁺ Channels and Ca²⁺-Permeable Channels by Endocannabinoids in the Brain. Int J Mol Sci. 2021 Jul 29;22(15):8168.

38. Mayorga-Niño F, Torres-Vidales G. Canabinoides y endocannabinoides como herramienta para el desarrollo de posibles antineoplásicos en caninos. Una revisión. Rev Méd Chile. 2014;18:244–51.

39. Rahaman O, Ganguly D. Endocannabinoids in immune regulation and immunopathologies. *Immunology*. 2021 Oct 8;164(2):242–52.
40. Kitdumrongthum S, Trachootham D. An Individuality of Response to Cannabinoids: Challenges in Safety and Efficacy of Cannabis Products. *Molecules*. 2023 Mar 20;28(6):2791.
41. Wnorowski A, Wójcik J, Maj M. Gene Expression Data Mining Reveals the Involvement of GPR55 and Its Endogenous Ligands in Immune Response, Cancer, and Differentiation. *Int J Mol Sci*. 2021 Dec 11;22(24):13328.
42. Herrero Trujillano M. Medical cannabis and cancer: benefits for cancer pain and other related symptoms. *Rev Soc Esp Dolor*. 2022; 29:14–9.
43. Sholler DJ, Huestis MA, Amendolara B, Vandrey R, Cooper ZD. Therapeutic potential and safety considerations for the clinical use of synthetic cannabinoids. *Pharmacol Biochem Behav*. 2020 Dec;199:173059.
44. Rojas-Jara C, Polanco-Carrasco R, Cisterna A, Hernández V, Miranda F, Moreno A, et al. Uso medicinal de cannabis: una revisión de la evidencia. *Terapia Psicológica*. 2019;37:166–80.
45. Bravo Ávalos M, Elizalde Marin L, Morales Noriega A. El cannabis como agente terapéutico en Ecuador, repercusión económica contables. 2023. Available from: <https://orcid.org/0000-0002-3442-0017>
46. Yang Y, Vyawahare R, Lewis-Bakker M, Clarke HA, Wong AHC, Kotra LP. Bioactive Chemical Composition of Cannabis Extracts and Cannabinoid Receptors. *Molecules*. 2020 Jul 30;25(15):3466.
47. Wang X, Galaj E, Bi G, Zhang C, He Y, Zhan J, et al. Different receptor mechanisms underlying phytocannabinoid- versus synthetic cannabinoid-induced tetrad effects: Opposite roles of CB1/CB2 versus GPR55 receptors. *Br J Pharmacol*. 2020 Apr 11;177(8):1865–80.

48. Vecino L, Fontoura J, Zorrilla V, Varela J, Nieves E, Giménez S, et al. Efficacy and safety of medical cannabis in the treatment of cancer-related pain: review and meta-analysis. *An Facultad Med* . 2021 Jan 1 [cited 2023 Oct 16];1(1):1–10. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/81665/70002>
49. Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Medical cannabis: Critical points for clinical application. *Biomedica* . 2022 [cited 2023 Oct 16];42(3):450–9. Available from: <https://doi.org/10.7705/biomedica.6468>
50. Anaya HJM, Ortiz MPT, Valencia DHF, Ribero OFG. Efficacy of cannabinoids in fibromyalgia: A literature review. Vol. 49, *Colombian Journal of Anesthesiology*. Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación; 2021.
51. Bao JW, Liu QH, Yang H, Zhang BY, Xu N, Wang AC, et al. WAO International Scientific Conference (WISC 2016) Abstracts. *World Allergy Organ J*. 2017;10:25.
52. Skypala IJ, Jeimy S, Brucker H, Nayak AP, Decuyper II, Bernstein JA, et al. Cannabis-related allergies: An international overview and consensus recommendations. *Allergy*. 2022 Jul 14;77(7):2038–52.
53. Romero-Torres BM, Alvarado-Ramírez YA, Duran-Alonzo SR, Ruiz-Contreras AE, Herrera-Solis A, Amancio-Belmont O, et al. A potential role of hippocampus on impulsivity and alcohol consumption through CB1R. *Pharmacol Biochem Behav*. 2023 Apr;225:173558.
54. Szilagyi JT, Composto-Wahler GM, Joseph LB, Wang B, Rosen T, Laskin JD, et al. Anandamide down-regulates placental transporter expression through CB2 receptor-mediated inhibition of cAMP synthesis. *Pharmacol Res*. 2019 Mar;141:331–42.
55. Simon A, von Einem T, Seidinger A, Matthey M, Bindila L, Wenzel D. The endocannabinoid anandamide is an airway relaxant in health and disease. *Nat Commun*. 2022 Nov 17;13(1):6941.

56. Kolla BP, Hayes L, Cox C, Eatwell L, Deyo-Svendsen M, Mansukhani MP. The Effects of Cannabinoids on Sleep. *J Prim Care Community Health*. 2022 Jan 22;13:215013192210812.
57. Maddison KJ, Kosky C, Walsh JH. Is There a Place for Medicinal Cannabis in Treating Patients with Sleep Disorders? What We Know so Far. *Nat Sci Sleep*. 2022 May;14:957–68.
58. Drews HJ, Wallot S, Brysch P, Berger-Johannsen H, Weinhold SL, Mitkidis P, et al. Bed-Sharing in Couples Is Associated With Increased and Stabilized REM Sleep and Sleep-Stage Synchronization. *Front Psychiatry*. 2020 Jun 25;11.
59. Hashimotodani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and Synaptic Function in the CNS. *Neuroscientist*. 2007 Apr 29;13(2):127–37.
60. Hashimotodani Y, Tanimura A, Kano M. Lipid mediator endocannabinoids in modulating synaptic transmission. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2011 Jun;31(3):105–9.
61. Lovinger DM. Presynaptic Modulation by Endocannabinoids. In: *The Endocannabinoid System*. 2008. p. 435–77.
62. Wei TT, Chandy M, Nishiga M, Zhang A, Kumar KK, Thomas D, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation. *Cell*. 2022 May 12;185(10):1676-1693.e23.
63. Sakmar TP. Getting to the heart of cannabis health risks. *Cell*. 2022 May 12;185(10):1623–5.
64. Greger J, Bates V, Mechtler L, Gengo F. A Review of Cannabis and Interactions With Anticoagulant and Antiplatelet Agents. *J Clin Pharmacol*. 2020 Apr;60(4):432–8.
65. Aguado MÁA, Recio EG, de Santiago Moraga J, Nicolás MS. Is medical cannabis useful for the treatment of fibromyalgia? *Rev Soc Esp Dolor*. 2022;29:27–31.

66. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 2015 Oct 4;12(4):825–36.
67. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist*. 2019 Apr;24(4):549–54.
68. Hen-Shoval D, Weller A, Weizman A, Shoval G. Examining the Use of Antidepressants for Adolescents with Depression/Anxiety Who Regularly Use Cannabis: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 4;19(1):523.
69. Cooper ZD, Abrams DI. Considering abuse liability and neurocognitive effects of cannabis and cannabis-derived products when assessing analgesic efficacy: a comprehensive review of randomized-controlled studies. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2019 Nov 2;45(6):580–95.
70. Arout CA, Cooper ZD, Reed SC, Foltin RW, Comer SD, Levin FR, et al. 5HT-2C agonist lorcaserin decreases cannabis self-administration in daily cannabis smokers. *Addict Biol*. 2021 Jan 3;26(4):e12993. doi: [10.1111/adb.12993](https://doi.org/10.1111/adb.12993)
71. Ferrarini EG, Paes RS, Baldasso GM, de Assis PM, Gouvêa MC, Cicco P De, et al. Broad-spectrum cannabis oil ameliorates reserpine-induced fibromyalgia model in mice. *Biomed Pharmacother*. 2022 Oct;154:113552.
72. Cubillos Sánchez PA. Cannabis for medical and scientific purposes: the Colombian landscape. *Colombian Journal of Anesthesiology*. 2020 Nov 29;49(2). Disponible en: <https://www.revcolanest.com.co/index.php/rca/article/view/954>
73. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2014 Apr 29;82(17):1556–63.

74. Valverde-González C, Urbina-Romo N, Peñafiel-Jaramillo K. Asociación del bajo peso al nacer con el consumo de alcohol, drogas ilícitas y tabaquismo. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas . 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3263>
75. Herrera-Lazo Z, Cobo-Álvarez D. Asociación del bajo peso al nacer con el consumo materno de tabaco, alcohol o drogas. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas . 2024 [citado 10 Abr 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3272>
76. Solís Sánchez MI, Flores Guillén SC, Luna Mena MJ, Piedmag Altamirano EC. Análisis de las bases terapéuticas del cannabis y su aplicación en medicina. Salud, Ciencia y Tecnología . 4 de abril de 2024 [citado 24 de abril de 2024];4:937. Disponible en: <https://revista.saludcyt.ar/ojs/index.php/sct/article/view/937>
77. Hidalgo MLM, Valladares JE, Coronado MLF, Ruiz JRR, Chura ECS. Enfoque comunicativo y la evaluación formativa en la asignatura de inglés y de los estudiantes universitarios. RUS . 2022 [cited 2024 Jul 19];14(S2):144–52. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2773>