
CANNABIS, UNA OPCIÓN TERAPÉUTICA

José Henry Osorio¹
Hugo Fernando Tangarife²

RESUMEN

Las preparaciones de *Cannabis sativa* L. tales como marihuana, hashish y dagga, han sido usadas en medicina por varios siglos. Ahora se sabe que el Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y sus compuestos relacionados, ejercen una amplia gama de efectos sobre los sistemas inmune, digestivo, reproductivo, ocular, cardiovascular, y nervioso central. La presente revisión analiza la literatura disponible relacionada con los efectos terapéuticos de la *Cannabis*.

Palabras clave: medicina, *Cannabis*, terapéutica, historia, drogas de abuso.

CANNABIS, A THERAPEUTIC OPTION

ABSTRACT

Cannabis sativa L. preparations, such as marijuana, hashish and dagga, have been used in medicine for many centuries. It is now known that Δ^9 tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) and its related compounds, exert a wide array of effects on the immune, digestive, reproductive, ocular, cardiovascular, and central nervous systems. The present review analyses the literature related to the therapeutic effects of *Cannabis*.

Key words: medicine, *Cannabis*, therapeutic, history, abused drugs.

¹ Universidad de Caldas, Laboratorio de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Manizales, Colombia. E-mail: jose.osorio_o@ucaldas.edu.co

² Departamento de Antropología y Sociología. Maestría en Culturas y Droga. Universidad de Caldas.

INTRODUCCIÓN

Algunas versiones e investigaciones históricas y actuales ubican a la cannabis (*Cannabis sativa* L.) como una planta que contiene propiedades terapéuticas, que pueden ayudar a prevenir y controlar enfermedades. La *Cannabis* ha sido utilizada dentro de la medicina natural como planta beneficiosa y está siendo considerada dentro de la farmacología actual como una medicina efectiva para aliviar diferentes tipos de enfermedades. La clasificación botánica de la *Cannabis* ha sido incierta por mucho tiempo. Hoy en día es asignada a la familia cannabaceae, que consta de tres especies: *C. indica*, *C. ruderalis* y *C. sativa* (1). La flor, las hojas y la resina de la planta *Cannabis sativa* contienen más de 400 sustancias, de las cuales 60 tienen una estructura cannabinoide similar a su principio activo más importante, el Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) (Figura 1), que produce la mayoría de las acciones psicoactivas y efectos terapéuticos atribuidos a la planta, como los efectos antiemético, analgésico, sedante y estimulante del apetito (2).

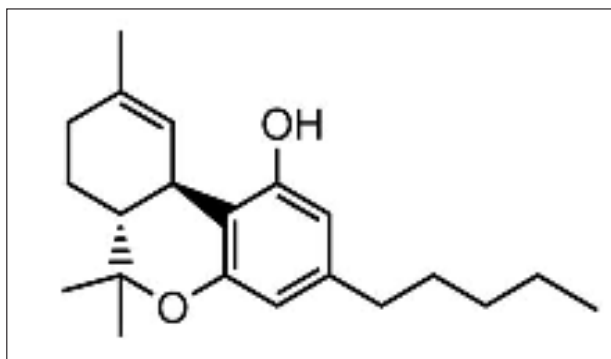


Figura 1. Estructura del Δ^9 tetrahidrocannabinol.

Otros cannabinoideos con más o menos relevancia clínica son el Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), el cannabigerol, el cannabidiol (CBD), el cannabinol (CBN) y el cannabícromeno (2). Los constituyentes activos de la *Cannabis* son compuestos aceitosos no nitrogenados. Las propiedades de los productos elaborados a partir de la *Cannabis* se deben a los cannabinoideos, de los cuales el más efectivo es el Δ^9 - Δ^9 -THC. La

concentración más alta se halla en la resina de las inflorescencias pistiladas sin fertilizar (1). Se han identificado otros 60 cannabinoideos y 200 compuestos químicos en la planta *Cannabis sativa* (3). La mayoría de los efectos del Δ^9 -THC están mediados por sus acciones como agonista sobre los receptores cannabinoideos del organismo, tanto en humanos como en animales (4). La presente revisión analiza la literatura disponible relacionada con los usos terapéuticos de la *Cannabis*.

HISTORIA DE LA CANNABIS COMO MEDICAMENTO

La relación del hombre con la *Cannabis*, data probablemente desde hace unos 10.000 años, es decir, desde el descubrimiento de la agricultura del viejo mundo (5). En China se han conservado vestigios de la utilización de la planta que datan de 4000 años a.C., en Turkeistán de casi 3000 años a.C., y en Turquía desde el siglo VIII a.C. (5). La *Cannabis* o cáñamo en sus distintas variedades, se utiliza desde hace miles de años para la producción de fibra, y por sus fines psicoactivos y terapéuticos. Hay constancia de su uso para el tratamiento del reuma, la gripe y el paludismo en los tratados médicos chinos de 2700 a.C.; y fue introducida en Europa durante el siglo XIII. Hasta el siglo XIX la *Cannabis* fue uno de los preparados usados habitualmente en medicina como anticonvulsivante, analgésica, ansiolítica y antiemética (6). Los vedas Hindúes cantaron a la *Cannabis* como a uno de los néctares divinos, capaz de otorgar al hombre todo tipo de dones, desde salud y larga vida, hasta visiones de los dioses (5). Para la tradición brahmánica ortodoxa su uso agiliza la mente, otorga salud y larga vida, ofrece deleite, valor y deseos sexuales potenciados (7). El primer dato que se tiene del uso medicinal de esta planta es el del emperador chino y herbario, Shen Nung, quien hace 5.000 años recomendaba la *Cannabis* contra el paludismo, el beriberi, las constipaciones, los dolores reumáticos, la distracción continua y los padecimientos femeninos. Hoa-Glio,

otro antiguo herbario chino, recomendaba una mezcla de resina de cáñamo y vino como analgésico para la cirugía (5). En la antigua India se hallaron muchos más usos de la planta como medicina popular. Se creía que agilizaba la mente, prolongaba la vida, mejoraba el juicio, bajaba la fiebre, inducía al sueño y curaba la disentería (5). La obra médica llamada *Sushruta* afirmaba que podía curar la lepra. El *Bharaprakasha* del año 1600 d.C., aproximadamente, la describe como antifleumática, digestiva, capaz de afectar la bilis, punzante y astringente; se prescribía para estimular el apetito, mejorar la digestión y afinar la voz (5). En India la utilizaban para controlar la caspa, alivio de dolores de cabeza, manías, insomnio, enfermedades venéreas, tosferina, dolores de oído y tuberculosis. En África era utilizada para aliviar la disentería, el paludismo, el ántrax y la fiebre (7). En la Europa medieval los primeros médicos, Dioscórides y Galeno, recomendaban el cáñamo silvestre “*contra bolas y quistes y otros tumores duros*” (6). Prácticamente todas las culturas de la antigüedad la utilizaron, pero su difusión y utilización mayor se debe a los árabes. Se estudió por primera vez desde un punto de vista científico a finales del siglo XVIII en Francia, donde se extendió dentro del mundo cultural de la Bohemia. (8). En 1800 la *Cannabis* se usó ampliamente en Europa como sedativo y calmante y se registraron los primeros casos de su uso como “estimulante” (9); en 1860 se creó en Estados Unidos, el primer Comité de Médicos para estudiar sistemáticamente sus usos y propiedades; y fue sólo hasta 1964 cuando se aisló el componente activo Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) y se dio formalmente a la investigación científica en esta área (10). Los primeros estudios científicos controlados sobre los efectos del Δ^9 -THC se realizaron en 1970, y en 1988 se descubrió que las células cerebrales tienen receptores naturales específicos para el Δ^9 -THC. En 1992, se encontró que el metabolismo del ser humano produce sustancias similares al Δ^9 -THC como la anandamida, un endocannabinoide, y se autorizó el uso de Δ^9 -THC sintetizado en laboratorio para tratar las náuseas en pacientes con sida

(11). Para el año 1997 fue aislado un segundo componente natural en el cerebro, estrechamente emparentado desde la bioquímica con el Δ^9 -THC, el denominado 2-araquidonoilglicerol (2-AG). Los descubrimientos relacionados con el mecanismo de acción del Δ^9 -THC comenzaron en 1984, cuando Howlett y Fleming postularon que los cannabinoides inhiben la adenilato ciclasa (12) y en 1988, este mismo grupo descubrió un sitio de unión específico para cannabinoides en cerebros de rata (13). Posteriormente la localización de los receptores cannabinoides en especies de mamíferos, incluyendo los humanos, fue lograda por autorradiografía (14) y el gen del receptor cannabinoide fue clonado (15, 16). Este receptor se denominó receptor cannabinoide tipo I. Posteriormente, en 1992 un segundo receptor denominado receptor cannabinoide 2 fue identificado en la periferia, pero no en el cerebro (17). Todo esto dio origen a la identificación del denominado sistema endocannabinoide, responsable de los efectos del Δ^9 -THC en el organismo.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

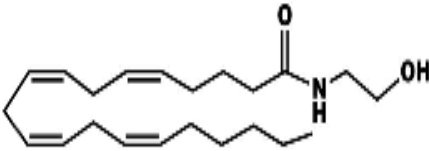
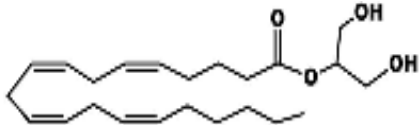
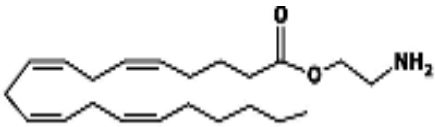
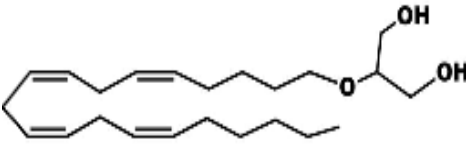
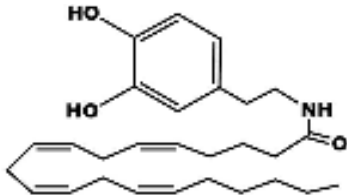
Los receptores cannabinoides, los endocannabinoides (Tabla 1) y la maquinaria necesaria para su síntesis y degradación, representan los elementos de un sistema novedoso de señalización, que involucra una amplia gama de funciones fisiológicas, denominado sistema endocannabinoide (18, 19). De manera general, el sistema endocannabinoide está involucrado en funciones de estrés y recuperación, así como en el mantenimiento del balance homeostático (20), neuroprotección (21-23), modulación de la nocicepción (24), regulación de la actividad motora (25) y el control de ciertas fases del procesamiento de la memoria (26-28). En adición este sistema está involucrado en la modulación de las respuestas inmunes e inflamatorias (29-31). Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, controlando la frecuencia cardíaca, la presión

sanguínea y las funciones bronquiales (32). También es importante porque ejerce acciones antiproliferativas en células tumorales (33).

La enzima que hidroliza, el primer endocannabinoide encontrado (anandamida), ha sido denominada amida hidroxilasa de ácido graso (FAAH) (34-36). Este descubrimiento ha sido atractivo para el desarrollo de fármacos que inhiben la FAAH incrementando los niveles de anandamida y otras N-acetiletanolamidas. Otros dos miembros de la familia de la anadamida, denominados homo- γ -linoleniletanolamida (homo- γ -LEA) y docosotetraeniletanolamide, han sido identificados y aislados (37), y se ha demostrado que causan inhibición de

la adenilato ciclasa, produciendo efectos conductuales típicos de los cannabinoideos (38, 39). El segundo endocannabinoide encontrado, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), se une, al igual que la anandamida, a ambos receptores cannabinoideos (40, 41). En 2001 fue encontrado un tercer andocannabinoide, el 2-AG eter, un agonista endógeno para los receptores CB1 y CB2 (42, 43); y en 2002 fue descubierto un antagonista endógeno para el receptor CB1, la O-arachidonoiletanolamina, denominada virodamina (44); y posteriormente fue reportado otro endocannabinoide, la N-araquidonoildopamina (NADA) (45, 46); las estructuras de los principales endocannabinoideos son presentadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Principales compuestos del sistema endocannabinoide.

COMPUESTO	ESTRUCTURA QUÍMICA
ANANDAMIDA	
2-AG	
VIDORAMINA	
NOLADIN ETER	
N-ARAQUIDONIL-DOPAMINA	

La Figura 2 (47), esquematiza los principales efectos de la estimulación del receptor CB1 sobre las cascadas de señalización intracelular, los que finalmente son responsables de los posibles efectos terapéuticos de los cannabinoides. La activación de CB1 lleva a la estimulación de proteínas Gi/o, que a su vez, inhiben la conversión de ATP a cAMP, mediada por la adenilato ciclasa. Las moléculas de cAMP

pueden unir las subunidades reguladoras de la proteína cinasa A (PKA) y causar la liberación de subunidades catalíticas. La PKA activada puede fosforilar los canales de potasio tipo A, causando una disminución de la corriente. Por lo tanto, el efecto negativo de CB1 sobre la adenilato ciclasa, trae como resultado final la activación de los canales de potasio (47).

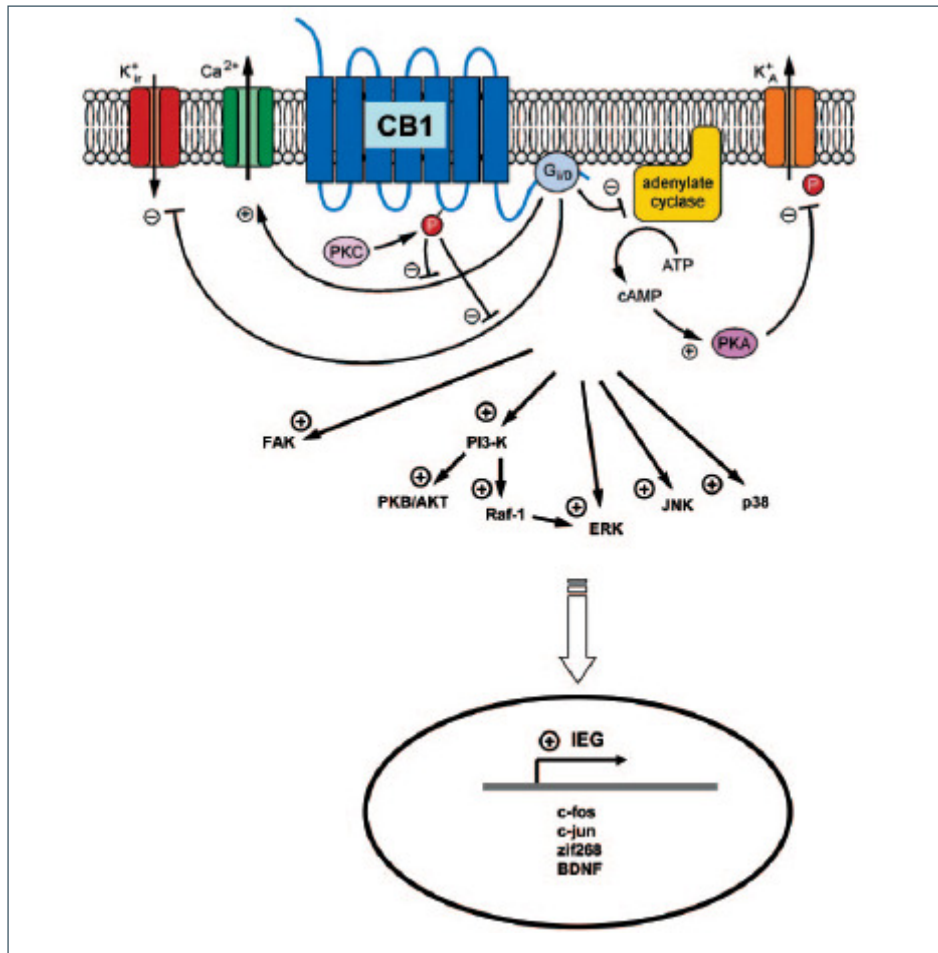


Figura 2. Principales efectos de CB1 en las cascadas de señalización intracelular (47).

Gi/o activada por CB1 puede, además, inhibir directamente los canales de calcio tipo N o P/Q, activando los canales de potasio (Kir), estos últimos dos efectos son controlados por la proteína cinasa C (PKC), la cual después de su activación pueden fosforilar CB1 en el tercer loop citoplasmático y desacoplar el receptor de los canales iónicos. La activación de CB1

puede, además, estimular diferentes cinasas intracelulares, tales como la cinasa de adhesión focal (FAK), la fosfatidilinositol-3-cinasa (p13-K) y las demás cinasas dependientes de p13-K, como son la proteína cinasa B (PKB)/AKT, ERKs, la cinasa c-Jun N-terminal (c-JNK), y la cinasa p38 MAPK (p38). La estimulación de las cinasas citoplasmáticas puede, también,

mediar la expresión inducida por CB1 de genes tempranos inmediatos (IEG), tales como los factores de transcripción c-fos, c-jun, y zif268, así como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (47).

ESTADO ACTUAL DE LOS USOS TERAPÉUTICOS DE LA CANNABIS

El sistema cannabinoide endógeno (SCE) interviene en el control de múltiples procesos biológicos en todos los vertebrados, como la coordinación del movimiento corporal, la regulación de funciones neurovegetativas, y la analgesia, entre otros, constituyendo entonces la base neurofisiológica de los usos terapéuticos de la *Cannabis* (48).

El uso terapéutico de la *Cannabis* suele tener un perfil de efectos secundarios graves menor que los fármacos convencionales (49). Los cannabinoides tienen una utilidad clínica asociada a sus efectos antieméticos, orexígenos y analgésicos. También se están llevando a cabo diversos estudios para valorar su posible utilización en el tratamiento de la esclerosis múltiple, los trastornos del movimiento, los procesos proliferativos, la osteoporosis o el glaucoma, entre otros (50).

Los cannabinoides, actúan en el organismo imitando a los compuestos endógenos endocannabinoides, mediante la activación de receptores específicos situados en la superficie de las células. En pacientes con cáncer, por ejemplo, mejoran las náuseas y los vómitos provocados por la quimioterapia, estimulan el apetito y disminuyen el dolor (51). Además, los cannabinoides inhiben el crecimiento de los tumores en experimentos realizados en animales de laboratorio. Lo hacen modulando rutas clave de señalización celular, lo que da lugar a acciones antitumorales tales como la muerte por apoptosis de las células neoplásicas y la inhibición de la angiogénesis del tumor. Todo parece indicar, que los cannabinoides

son agentes antineoplásicos selectivos, ya que pueden matar a las células del tumor sin afectar perceptiblemente a la viabilidad de las células normales (51).

Desde hace muchos años se ha observado la capacidad de los cannabinoides de reducir la secreción gástrica y la formación de úlceras. Se pueden elaborar tratamientos con cannabinoides que actúen a través de los receptores cannabinoides del cerebro o mediante el control de los nervios periféricos. De hecho, está demostrado que los agonistas de los receptores cannabinoides CB1 relajan el esfínter esofágico en perros y hurones; este efecto está mediado por los receptores cannabinoides a nivel periférico en el nervio vago, así como a nivel central. Tanto los endocannabinoides, como los cannabinoides reducen la motilidad intestinal y gástrica, la secreción de ácido clorhídrico, los vómitos y las náuseas, y pueden actuar como antidiarreicos, aumentando además el apetito (52).

Los cannabinoides se encuentran actualmente bajo estudio por su potencial terapéutico en el tratamiento de la depresión ya que afectan directamente al estado anímico. Los resultados de las investigaciones básicas realizadas en distintos campos indican que este sistema es, en efecto, un objetivo viable para nuevos fármacos antidepressivos (53). Los modelos de depresión con roedores han demostrado que alteran los niveles de cannabinoides endógenos y de los receptores cannabinoides CB1, datos que implican a este sistema en la etiología de la depresión. Además, los fármacos cannabinoides han demostrado eficacia en las pruebas con roedores utilizadas para valorar la actividad antidepressiva medicamentosa, y estos efectos parecen compartir mecanismos de acción comunes con los actuales fármacos antidepressivos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (53).

Los enfermos que sufren de enfermedades crónicas afirman que el consumo de *Cannabis* no sólo mitiga los síntomas físicos, como el

dolor, las náuseas y la falta de apetito, sino que también mejora el bienestar general y disminuye la ansiedad y la depresión. En varios estudios clínicos, en los que fueron monitorizados los parámetros subjetivos, los cannabinoides no sólo mejoraron los síntomas físicos, sino también dieron lugar a mejora del bienestar y a efectos antidepresivos cuantificados. Estudios realizados con voluntarios sanos que fumaban *Cannabis* mostraron una correlación positiva de puntuaciones en una escala de depresión (la MMPI), lo que indica un efecto antidepresivo (54).

Los cannabinoides disminuyen la reactividad al dolor, tanto en modelos animales de dolor agudo como de dolor crónico, neuropático e inflamatorio. El cannabinoide más estudiado ha sido el THC administrado por vía oral, intravenosa o directamente al cerebro y en la médula espinal en ratas. Los cannabinoides y los opioides tienen una acción sinérgica en el control del dolor. Cuando se administran dosis bajas de cannabinoides con dosis subterapéuticas de morfina, se produce una importante potenciación del efecto antinociceptivo. Esta sinergia está mediada por receptores y se puede bloquear con antagonistas tanto cannabinoides como opioides (55, 56).

La eficacia analgésica de los cannabinoides se ha evaluado en el tratamiento del dolor oncológico, neuropático y postoperatorio. Actualmente hay diversos estudios en curso que están evaluando su eficacia analgésica en estos tipos de dolor. El uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático se basa en los resultados de una serie de casos con nabilona y de 4 pequeños ensayos clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia de varios cannabinoides administrados por vía oral o sublingual en pacientes con dolor secundario a esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial, ciática por cirugía espinal, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros tipos de dolor neuropático, resistente a los tratamientos analgésicos habituales (57).

Las personas que sufren de trastornos por déficit de atención (TADH), disfunción sintomática con cambios en los niveles de actividad, pueden –en algunos casos– beneficiarse de la *Cannabis* como tratamiento en lo que parece ser una regulación de la actividad a un nivel que puede considerarse óptimo para el comportamiento. Existen evidencias de que el consumo de *Cannabis* tiene un impacto positivo en el rendimiento, el comportamiento y el estado mental de los individuos (58).

Además de las investigaciones en curso reseñadas hasta ahora, los cannabinoides se están evaluando como neuroprotectores y agentes antitumorales. Diversos cannabinoides naturales y sintéticos han mostrado efecto antitumoral en estudios *in vitro* en cultivos de células de origen glial y neuronal, y en estudios *in vivo* en ratas a las que se habían inducido gliomas cerebrales. También se ha visto que el efecto citostático de los cannabinoides se limita a las células tumorales. La viabilidad de las células nerviosas sanas no resulta alterada. El mecanismo antitumoral de los cannabinoides está relacionado con la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis (59).

Existen desde hace años varios cannabinoides disponibles en el mercado, con indicaciones terapéuticas establecidas. Los compuestos dronabinol y nabilona han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de las náuseas y los vómitos refractarios provocados por la quimioterapia y para el síndrome de anorexia-caquexia asociado al sida (48).

Actualmente se llevan a cabo estudios clínicos en Fase II y III con otros muchos preparados, entre ellos el extracto de *Cannabis* en cápsulas Cannador® con dronabinol y otros cannabinoides en una relación de 2/1. El derivado sintético del Δ^9 -tetrahidrocannabinol-COOH, el ácido ajulémico (también conocido como CT3 o IP751) estudiado por Indevus Pharmaceuticals, y el cannabinoide sintético cannabinor que se acopla selectivamente a los receptores CB2 bajo investigación por Pharmos Corporation (60).

La nabilona (Nabilone®), es un análogo sintético del Δ^9 -tetrahidrocannabinol, registrado en el Reino Unido, Canadá e Irlanda para el tratamiento de las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia antineoplásica que no responden a los tratamientos habituales, y el THC sintético o dronabinol (Marinol®), registrado en Estados Unidos para la misma indicación, así como para el síndrome de anorexia-caquexia de los pacientes con sida o cáncer terminal. En otros países se fabrican extractos de *Cannabis* con un contenido conocido y estandarizado de principios activos para proyectos de investigación (Sativex® en el Reino Unido y Cannador® en Alemania). La compañía británica GW Pharmaceuticals tiene previsto comercializar próximamente Sativex® en forma de aerosol por vía sublingual, para el tratamiento del dolor neuropático y la espasticidad y otros síntomas de la esclerosis múltiple (61).

Los estudios que se encuentran más avanzados en medicamentos son los del Sativex®, aerosol que se aplica sobre la mucosa oral, obtenido a partir de dos extractos estandarizados de la totalidad de *Cannabis* [el Tetranabinex® rico en Δ^9 -tetrahidrocannabinol, y el Nabidiolex® rico en cannabidiol (CBD)], y que contiene 2,7 mg de Δ^9 -THC y 2,5 de CBD en cada pulsación. La mayoría de los pacientes no esperan de estos fármacos ni euforia ni cualquier otra alteración del estado o de la capacidad mental, sino un control de sus síntomas. No se ha observado fenómeno de tolerancia ni síntomas significativos de abstinencia con el Sativex a largo plazo en los estudios sobre seguridad realizados durante cinco años, incluso cuando la administración ha tenido que suspenderse de manera brusca (62). En las farmacias holandesas, se encuentran disponibles el Bedrocan, con un contenido medio en Δ^9 -THC del 18% (en

concreto: 15,5- 21,0%) y el Bedrodinol, con un 13% de Δ^9 -THC (11,0-14,8%) (63).

La evidencia apoya la viabilidad del desarrollo de medicamentos derivados de la *Cannabis* que cumplan con las normas reguladoras, sin excepción. Las ventajas son numerosas, e incluyen la necesidad de conseguir un producto seguro, con sus correspondientes controles de calidad y evitando los riesgos del mercado negro (62), esto debido a que el mercado negro de la *Cannabis* (marihuana, hachís) tiene una accidentada historia de contaminación y adulteración. La primera suele ser consecuencia de hongos, bacterias y residuos de plaguicidas. Contaminación y adulteración. La segunda es un acto voluntario. La *Cannabis* puede ser adulterada con otros compuestos psicoactivos, principalmente por dos razones: el adulterante puede mejorar la eficacia de la *Cannabis* de baja calidad, o puede mitigar sus efectos secundarios (64).

CONCLUSIÓN

El conocimiento de los efectos de la *Cannabis* sobre el sistema endocannabinoide en los últimos tiempos, ha permitido revalorizar su uso en el tratamiento médico. Todos los datos disponibles mencionan una variedad de indicaciones, con efecto analgésico, antiemético y estimulador del apetito. Los datos sobre su efectividad en la espasticidad muscular son débiles, pero prometedores. También es prometedor su efecto sobre los trastornos del movimiento, la epilepsia y el glaucoma; por eso es indudable que la *Cannabis* es una opción importante para las investigaciones científicas que buscan adecuar las propiedades de la planta para su utilización terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Degenhardt L, Hall W, Lynskey M. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug Alcohol Depend* 2003;71(1):37-48.
2. Chen C-Y, O'Brien MS, Anthony JC. Who becomes cannabis dependent soon after onset of use? Epidemiological evidence from the United States: 2000-2001. *Drug Alcohol Depend* 2005;79(1):11-22.
3. Vale A. Cannabis. *Medicine* 2007;35(11):603.
4. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* 2006;1(1):10-14.
5. Kalant H. Adverse effects of cannabis on health: an update of the literature since 1996. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;28(5):849-863.
6. Duran L, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema Cannabinoide. *Med Clin (Barc)* 2004;122(10):390-8.
7. Escohotado A. Historia de las drogas (1). Editorial Madrid S.A., Fondo de Cultura Económica; 1998. Madrid (España). p: 424.
8. Urgel, A. Chamanismos y drogas en la actualidad. *Historia Digital*, 2009, Año IX, número 14, Madrid (España)
9. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *Europ Psychiatry* 2005;20(4):349-353.
10. Hides L, Lubman DI, Buckby J, Yuen HP, Cosgrave E, Baker K, et al. The association between early cannabis use and psychotic-like experiences in a community adolescent sample. *Schizophrenia Res* 2009;112,(1-3)130-135.
11. Howlett AC, Fleming RM. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase. Pharmacology of the response in neuroblastoma cell membranes. *Mol Pharmacol* 1984;26:532-538.
12. Howlett AC, Johnson MR, Melvin LS, Milne GM. Nonclassical cannabinoid analgetics inhibit adenylate cyclase: development of a cannabinoid receptor model. *Mol Pharmacol* 1988;33:297-302.
13. Devane WA, Dysarz FA; Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC. Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988;34:605-613.
14. Herkenham M, Lynn AB, Little MD. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:1932-1936.
15. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990;346:561-564.
16. Marx J. Marijuana receptor gene cloned. *Science* 1990;249:624-626.
17. Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993;365:61-65.
18. Murphy LL, Muñoz RM, Adrian BA, Villanua MA. Function of cannabinoid receptors in the neuroendocrine regulation of hormone secretion. *Neurobiol Dis* 1998;5:432-446.
19. Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997;74:129-180.

20. Weidenfeld J, Feldman S, Mechoulam R. Effect of the brain constituent anandamide, a cannabinoid receptor agonist, on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat. *Neuroendocrinology* 1994;59:110-112.
21. Rettori V, Wenger T, Snyder G, Dalterio S, McCann SM. Hypothalamic action of D-9-tetrahydrocannabinol to inhibit the release of prolactin and growth hormone in the rat. *Neuroendocrinology* 1988;47:498-503.
22. Hughes CL, Jr., Everett JW, Tyrey L. D9-Tetrahydrocannabinol suppression of prolactin secretion in the rat: lack of direct pituitary effect. *Endocrinology* 1981;109:876-880.
23. Wenger T, Fernández-Ruiz JJ, Ramos JA. Immunocytochemical demonstration of CB1 cannabinoid receptors in the anterior lobe of the pituitary gland. *J Neuroendocrinol* 1999;11:873-878.
24. González S, Manzanares J, Berrendero F. Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology* 1999;70:137-145.
25. González S, Bisogno T, Wenger T. Sex steroid influence on cannabinoid CB1 receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;270:260-266.
26. Asa SL, Ezzat S. The cytogenesis and pathogenesis of pituitary adenomas. *Endocr Rev* 1998;19:798-827.
27. Shimon I, Melmed S. Management of pituitary tumors. *Ann Intern Med* 1998;129:472-483.
28. Boggild MD, Jenkinson S, Pistorello M. Molecular genetic studies of sporadic pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:387-392.
29. Pagotto U, Arzberger T, Hopfner U. Expression and localization of endothelin-1 and endothelin receptors in human meningiomas. Evidence for a role in tumoral growth. *J Clin Invest* 1995;96:2017-2025.
30. Pagotto U, Arzberger T, Theodoropoulou M. The expression of the antiproliferative gene ZAC is lost or highly reduced in nonfunctioning pituitary adenomas. *Cancer Res* 2000;60:6794-6799.
31. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Milone A, Di Marzo V. Finding of the endocannabinoid signalling system in Hydra, a very primitive organism: role in the feeding response. *Neuroscience* 1999;92:377-387.
32. Renner U, Brockmeier S, Strasburger CJ. Growth hormone (GH) releasing peptide stimulation of GH release from human somatotroph adenoma cells: interaction with GH-releasing hormone, thyrotropin-releasing hormone, and octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1090-1096.
33. Renner U, Arzberger T, Pagotto U. Heterogeneous dopamine D2 receptor subtype messenger ribonucleic acid expression in clinically nonfunctioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1368-1375.
34. Cravatt BF, Giang DK, Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* 1996;384:83-87.
35. Giang DK, Cravatt BF. Molecular characterization of human and mouse fatty acid amide hydrolases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 2238-2242.
36. Matsunaga I, Yokotani N, Gotoh O, Kusunose E, Yamada M, Ichihara K. Molecular cloning and expression of fatty acid alpha-hydroxylase from *Sphingomonas paucimobilis*. *J Biol Chem* 1997;272:23592-23596.

37. Hanus L, Gopher A, Almog S, Mechoulam R. Two new unsaturated fatty acid ethanolamides in brain that bind to the cannabinoid receptor. *J Med Chem* 1993;36:3032-3034.
38. Pertwee R, Griffin G, Hanus L, Mechoulam R. Effects of two endogenous fatty acid ethanolamides on mouse vasa deferentia. *Eur J Pharmacol* 1994;259:115-120.
39. Barg J, Fride E, Hanus L. Cannabinomimetic behavioral effects of and adenylate cyclase inhibition by two new endogenous anandamides. *Eur J Pharmacol* 1995;287:145-152.
40. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995;50:83-90.
41. Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A. 2-arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;215:89-97.
42. Jarrhian A, Manna S, Edgemond WS, Campbell WB, Hillard CJ. Structure-activity relationships among N-arachidonylethanolamine (anandamide) head group analogues for the anandamide transporter. *J Neurochem* 2000;74:2597-2606.
43. Hanus L, Abu-Lafi S, Fride E, et al. 2-arachidonyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3662-3665.
44. Shoemaker JL, Joseph BK, Ruckle MB, Mayeux PR, Prather PL. The endocannabinoid noladin ether acts as a full agonist at human CB2 cannabinoid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:868-875.
45. Oka S, Tsuchie A, Tokumura A. Ether-linked analogue of 2-arachidonoylglycerol (noladin ether) was not detected in the brains of various mammalian species. *J Neurochem* 2003;85:1374-1381.
46. Porter AC, Sauer JM, Knierman MD. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:1020-1024.
47. Pagotto U, Marsicano G, Fezza F, Theodoropoulou M, Grubler Y, Stalla J, et al. Endocannabinoid System. *Endocrinol Metab Endocrine Rev* 2006;27(1):73-100.
48. Caudevilla F, Cabrera C. Novedades sobre el cannabis. *FMC* 2009;16(4):204-212.
49. Grinspoon L. Hacia el futuro del cannabis como medicamento. *Cannabinoids* 2007;2(2):13-15.
50. Maldonado R. Cannabis. Beneficio y riesgo. *Med Clin*, 2009. 132:625-626
51. Guzmán M. Cannabinoides. ¿Posibles agentes antitumorales? *Cannabinoids* 2006;1(2):15-18.
52. Fride E. El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo. *Cannabinoids* 2007;2(2):5-12.
53. Mangieri R A. Los estudios con animales ponen de manifiesto el potencial terapéutico de los cannabinoides para la depresión. *Cannabinoids* 2008;3(2):4-7.
54. Blass C. Tratando la depresión con cannabinoides. *Cannabinoids* 2008;3(2):8-10.
55. Frederike K. Engels, Floris A. de Jong, Ron H.J. Mathijssen, et al. Medicinal cannabis in oncology. *Europ J Cancer* 2007;43(18):2638-2644.
56. Lelièvre N. L'usage du cannabis dans le traitement de la douleur non retenu par le législateur. *Douleurs: Evaluation, Diagnostic, Traitement*, 2006. 7:93-95.
57. Cannabis for migraine treatment: the once and future prescription? An historical and scientific review. *Pain*, 1998. 76:3-8.

58. Strohbeck P K, Skopp G, Mattern R. El cannabis mejora los síntomas del TDAH. *Cannabinoids* 2008;3(1):1-3.
59. Coetzee C, Levendal R-A, van de Venter M, Frost CL. Anticoagulant effects of a Cannabis extract in an obese rat model. *Phytomedicine*, 2007.14:333-337.
60. Grotenhermen F. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide. *Cannabinoids* 2006;1(1):10-14.
61. Martínez-Rodríguez JE, Mar Carreño EM, Blanco Y, Roquer J, Abanades S, Graus F, Saiz A. Cannabis use in Spanish patients with multiple sclerosis: Fulfilment of patients' expectations? *J Neurological Sci* 2008;273(1-2):103-107.
62. Russo EB. Los medicamentos cannabinoides y la necesidad del método científico. *Cannabinoids* 2007;2(2):16-19.
63. Hazekamp A. Una evaluación del nivel de calidad del cannabis medicinal de los países bajos. *Cannabinoids* 2006;1(1):1-9.
64. McPartland JM. Adulteración del cannabis con tabaco, cálamó y otros compuestos colinérgicos. *Cannabinoids* 2008;3(4):16-20.