

## Cannabis medicinal: ¿Presentaría ventajas el uso de la planta frente al uso de los ingredientes aislados?

www.fundacion-canna.es



### Por Carlos Goicoechea

*Catedrático de Farmacología de la URJC. Doctor en Farmacología por la UCM. Coordinador del "Grupo de Excelencia Investigadora en Dolor" URJC- Santander (2014-2017), coordinador del Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Farmacología Experimental Pharmakom de la URJC, y vocal del Grupo de trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad*

*Española del Dolor (2018-2022). Director del Máster Oficial "Estudio y Tratamiento del Dolor" (2007-2010).*

*Vicepresidente de la Sociedad Española del Dolor.*

*Autor de 85 artículos (55 en revistas internacionales indexadas en JCR), investigador en 31 proyectos y 27 contratos (15 como investigador principal). 122 participaciones en congresos nacionales (78 como ponente invitado) y 113 en congresos internacionales (22 como ponente invitado), 75 conferencias impartidas, 18 Tesis Doctorales dirigidas (3 "Premio Extraordinario de Doctorado"). 34 capítulos de libros. 13 premios de investigación (2 internacionales).*



### Por Nuria Acero

*Licenciada con Grado en CC Biológicas por la Universidad Complutense de Madrid, Dra. en Farmacia por la Universidad CEU San Pablo y Catedrática de Farmacognosia en la Universidad CEU San Pablo.*

*Desarrolla su labor docente en el Área de Fisiología Vegetal Integrada y es Coordinadora del Módulo de Fitoterapia del Máster de Atención Farmacéutica de la Universidad CEU San Pablo y profesora/tutora del Máster On-line de Fitoterapia de la UCH CEU.*

*Es responsable de Calidad y miembro de la Subcomisión Interna de Calidad del programa de Doctorado en Ciencia y Tecnología de la Salud de la CEU Escuela Internacional de Doctorado, y es adjunta al Vicerrectorado de Profesorado e Investigación.*

*Como IP del grupo de Investigación CEU-PRONAT, sus líneas de investigación pluridisciplinar abordan el estudio de las plantas como fuente de principios activos de interés farmacológico.*

*Tiene cuatro sexenios de investigación, es coinventora de dos patentes nacionales y miembro de la Sociedad Española de Fitoterapia y de la Sociedad Europea de Fitoquímica.*

Recientemente la Comisión de Sanidad y Consumo del Congreso ha avalado la regulación del Cannabis medicinal en España. Se trata de una iniciativa pionera, tanto por la forma de llevarse a cabo como por el hecho de que se valore la posibilidad de regular el uso de una planta y no de un principio activo. Una de las preguntas más frecuentes sobre el Cannabis y su uso medicinal es si es preferible el uso de medicamentos elaborados a partir de los principios activos de la planta o de derivados sintéticos de los mismos, o el uso de la planta en sí misma.

El Cannabis es una planta herbácea anual y dioica, es decir, que las flores femeninas y masculinas se encuentran en plantas diferentes. La parte de la planta que se utiliza en terapéutica (y también en su uso recreativo) son las flores femeninas, que se disponen en inflorescencias situadas en las axilas de las hojas. Las flores femeninas están protegidas por brácteas (hojas modificadas) en las que podemos observar una gran cantidad de pelos. En estos pelos encontramos los principios activos: compuestos químicos responsables de la actividad farmacológica del Cannabis (**Flores-Sanchez and Verpoorte, 2008**). Químicamente podemos destacar la presencia de tres tipos de moléculas: Cannabinoides, Terpenos y Flavonoides. Los cannabinoides, y en especial el Tetrahidrocannabinol (THC), han sido ampliamente estudiados desde 1964. Junto al THC aparecen entre otros cannabinoides: Cannabidiol (CBD), Cannabigerol (CBG), Cannabidivarina (CBDV) o Tetrahidrocannabidivarina (THCV) (**Russo, 2011**). Estos compuestos aparecen en forma de ácidos en la planta, y es tras su calentamiento o combustión cuando se transforman en los compuestos citados, que son los que realmente tienen actividad en nuestro organismo. La cantidad, la concentración, de los distintos cannabinoides difieren de unas variedades a otras, pero dado que el efecto psicotrópico reside en el THC, los niveles de este compuesto en las variedades utilizadas para uso recreativo han ido incrementándose a lo largo de los últimos 30 años. ¿Pasa lo mismo con el Cannabis de uso medicinal? Daremos respuesta un poco más adelante.

Muchas enfermedades son multifactoriales lo que supone que se puede requiere la activación de distintos receptores para conseguir un efecto terapéutico. Las plantas y sus extractos, al poseer mezclas complejas de

principios activos, pueden lograr este objetivo mejor que un sólo compuesto sintético, ya que los componentes pueden actuar sinérgicamente. (Whittle et al., 2001).

La presencia de múltiples compuestos en una misma planta ha dado lugar al desarrollo de un concepto conocido genéricamente como "entourage effect": efecto séquito, que hace referencia al posible efecto sinérgico entre los distintos componentes (en este caso cannabinoides) de la planta, que permitan mejorar sus capacidades terapéuticas con respecto a los componentes aislados. En este caso, abarcaría tanto la interacción cannabinoide-cannabinoide como las interacciones cannabinoide-terpenoides o cannabinoides-fenoles.

## Combinando THC y CBD

El efecto farmacológico del THC y el CBD ha sido ampliamente estudiado. De forma muy resumida, podemos decir que el THC ha demostrado tener actividad psicoactiva, anti-inflamatoria, anticancerígena, analgésica, relajante muscular, neuro-antioxidante, antiespasmódica y broncodilatadora. Por su parte el CBD presenta propiedades ansiolíticas, antieméticas, antipsicóticas, antiartríticas, analgésicas, antiinflamatorias, anticonvulsivantes e inmunomoduladoras (Andre et al., 2016). Hasta el momento en España únicamente disponemos de dos medicamentos elaborados con cannabinoides, uno de ellos con una mezcla de THC y CBD indicado para el tratamiento de espasticidad y dolor en pacientes con esclerosis múltiple, y para el tratamiento del dolor que no responde a opiáceos; y otro únicamente con CBD utilizado principalmente para el tratamiento de convulsiones y epilepsia en niños, aunque actualmente se estudia su utilidad en el tratamiento del dolor crónico. Una de las mayores ventajas de estos medicamentos es que en ellos controlamos de forma precisa las concentraciones (y la dosis) de principio activo que se administra al paciente, algo que es mucho más complicado de regular si se trabaja con la planta medicinal en su conjunto.

Pese a los interesantes efectos terapéuticos del THC, estos están inevitablemente ligados a efectos secundarios indeseables como pueden ser problemas de memoria, de atención, alteraciones cognitivas, dificultades de coordinación motora, psicosis (incluida esquizofrenia), taquicardia, hipertensión o sequedad de boca. Sin embargo, se ha comprobado que la administración conjunta de THC y CBD permite la aparición de efectos conjunto (sinérgicos y antagónicos), relacionados con el *entourage effect* o efecto séquito, que permitirían al CBD reducir los efectos adversos del primero, como los síntomas psicóticos y el deterioro cognitivo (Iseger and Bossong, 2015). Algunos estudios como el de Johnson y colaboradores (Johnson et al., 2010) añaden datos relevantes a este respecto. Estos autores llevaron a cabo un ensayo clínico en el que se comparó la eficacia de un extracto sólo con THC (2,7 mg/100 µL) y otro con THC y CBD (2,7: 2,5 mg/100 µL), frente a placebo, en el tratamiento del dolor de 177 pacientes con cáncer avanzado, mostrando que la mezcla de los dos cannabinoides lograba mejores resultados de eficacia y tolerabilidad que el del THC o el placebo por sí solos. Estos y otros resultados apuntan hacia un efecto sinérgico de ambos compuestos, que lograría un mayor efecto terapéutico, con dosis más bajas de las necesarias cuando se administran los principios activos por separado, y, por lo tanto, con una menor incidencia de efectos secundarios. A la vista de estos datos, se podría extrapolar, que, igualmente, el uso de la planta como remedio terapéutico, al aportar ambos compuestos (y muchos más), se traduciría en una disminución de los efectos secundarios y por lo tanto una mayor aceptación del tratamiento por parte del paciente (Wagner and Ulrich-Merzenich, 2009). En este sentido, como se ha comentado, el CBD ayudaría a reducir efectos secundarios del THC como la ansiedad, la sedación, déficits cognitivos, déficits de memoria, o el hambre.

La proporción óptima de CBD y THC presente en la planta o en el medicamento varía según la patología a estudiar e incluso es diferente en función del paciente. Pese a todo, las concentraciones necesarias de THC en el *Cannabis* medicinal (<10%) suelen ser inferiores a las del *Cannabis* de uso recreativo (<15%) (Romero-Sandoval et al., 2017; Wilsey et al., 2013). La combinación de ambos principios activos permite reducir los efectos secundarios, pero también puede suponer una mejora en su tolerabilidad. Son varios los estudios que avalan que tanto el CBD como quizás otros cannabinoides presentes en la planta pueden actuar de forma sinérgica con el THC potenciando sus efectos beneficiosos, mejorando la capacidad terapéutica (al tener un efecto multidiaria), reduciendo los efectos adversos, mejorando algún aspecto farmacocinético como la solubilidad o la biodisponibilidad de sus componentes, y/o su metabolismo (Klein et al., 2011; Russo and Guy, 2006).

## ¿Contribuyen los terpenos?

Como se ha comentado anteriormente, los efectos de los cannabinoides aislados, así como sus efectos sinérgicos, se han estudiado y podemos encontrar abundante bibliografía al respecto. Sin embargo, además de la concentración en THC o CBD, determinados pacientes mostraron preferencia por variedades que tenían concentraciones concretas de algunos terpenos. Los terpenos son moléculas que se acumulan también en los pelos glandulares de las brácteas de las flores femeninas y que, fundamentalmente, dan olor y sabor a esta

planta. Forman parte fundamental del aceite esencial del *Cannabis* y se han identificado más de 100 de estos compuestos en la planta (**Brenneisen, 2007**). La pregunta que se plantea es si en esa preferencia de algunos pacientes influyen solamente esas características organolépticas de la planta o realmente existe algún tipo de beneficio terapéutico asociado a la presencia de esas de moléculas, tanto en cantidad como en variedad. Hoy sabemos que estos compuestos tienen también actividad farmacológica y que, junto con los cannabinoides, constituyen los principales metabolitos secundarios del *Cannabis*, sin olvidarse de los fenoles, de los que trataremos posteriormente. Entre los monoterpenos y sesquiterpenos más abundantes podemos citar: limoneno,  $\alpha$ -terpineol, canfeno, linalool, camfor,  $\alpha$ -pineno,  $\beta$ -pineno,  $\beta$ -cariofileno o mirceno (**Fischedick et al., 2010**). Estos compuestos no son exclusivos del *Cannabis*, se encuentran también formando parte del aceite esencial de otras plantas. Su potencial farmacológico se ha analizado mediante estudios preclínicos y clínicos, bien con terpenos aislados, o bien a través de aceites esenciales, con altas concentraciones de alguno de estos compuestos. Por ejemplo, en estudios con animales de laboratorio, el limoneno mostró efectos ansiolíticos, analgésicos, antiinflamatorios y antidepressivos. Esta molécula contribuye a la relajación muscular y ayuda a conciliar el sueño (**Baron et al., 2018**). El  $\beta$ -pineno aumentó la motilidad gastrointestinal, mientras que el  $\alpha$ -pineno es un inhibidor de la acetilcolinesterasa y por lo tanto podría mejorar la memoria. El linalool demostró actividad analgésica, anticonvulsiva y ansiolítica, mientras que el mirceno antiinflamatoria, analgesia y ansiolítica. El  $\beta$ -cariofileno se une a los receptores CB2 y tiene actividad antiinflamatoria y como protector gástrico (**Andre et al., 2016**). Por lo tanto, los terpenos muestran multitud de acciones farmacológicas y, al existir una gran variedad de estos compuestos en el *Cannabis*, no es descartable suponer que el mencionado efecto séquito, relacionado con la sinergia o antagonismo de cannabinoides y terpenos, podría explicar un efecto farmacológico multidiana. Además, los terpenos pueden afectar también a algunos aspectos farmacocinéticos del THC, como por ejemplo mejoran su biodisponibilidad (la cantidad de sustancia que alcanza la circulación sistémica) a través de un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (**Smith, 2015**), modulan la afinidad del THC por el receptor CB1 e interactúan con los receptores de ciertos neurotransmisores, lo que podría explicar cómo los terpenos modulan los efectos analgésicos y psicóticos mediados por cannabinoides (**McPartland and Russo, 2001; Russo, 2011**).

## No olvidemos los fenoles

En cuanto a los compuestos fenólicos, podemos destacar la presencia de distintos flavonoides, en especial flavonas y flavonoles, como apigenina, luteolina, kaempferol o quercetina, que se encuentran tanto libres como en forma de glicósidos. Además, aparecen dos flavonas exclusivas de esta planta: cannflavina A y B. Lignanos y estilbenos son otros fenoles presentes en *Cannabis*. Los fenoles en general son compuestos antioxidantes que ayudan a prevenir numerosas patologías como enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas o cáncer (**Andre et al., 2010, 2016**). Este tipo de moléculas no son sólo capaces de captar radicales libres, en especial especies reactivas de oxígeno, sino que además modulan los niveles de enzimas antioxidantes celulares (**Halliwell et al., 2005**). Así, por ejemplo, la apigenina es ansiolítica, y junto con otros flavonoides presentes en *Cannabis* muestra un leve efecto estrogénico, mientras que, por otro lado, la Cannflavina A es un potente inhibidor de la prostaglandina E2 y de la ciclo y lipoxigenasas pudiendo producir por lo tanto, un interesante efecto antiinflamatorio (**McPartland and Russo, 2001**).

## Interacciones de los cannabinoides con los demás componentes de la planta

La evidencia científica de las interacciones cannabinoide-terpenoides es escasa. La información proviene en su mayoría de dispensarios que ensalzan las virtudes de las variedades químicas patentadas de *Cannabis*, o quimiovars. Sin embargo, como hemos visto anteriormente, algunos terpenoides tienen efectos fisiológicos intrínsecos, por lo que la idea de un efecto combinado no debe ser descartada. En una encuesta realizada a cerca de 2000 pacientes que utilizaban *Cannabis* medicinal, aquellos con migraña preferían las variedades con mayores concentraciones de  $\beta$ -cariofileno y mirceno. Esto podría reflejar como las propiedades antiinflamatorias y analgésicas documentadas del  $\beta$ -cariofileno y el  $\beta$ -mirceno podrían unirse a las potentes propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antieméticas del THC (**Baron et al., 2018**). Sin embargo, nuevamente encontramos resultados contradictorios, ya que en investigaciones llevadas a cabo para analizar la contribución de los terpenos y los cannabinoides en la analgesia mediada por *Cannabis* en ratas a las que se les administró intraperitonealmente extracto de *Cannabis* con y sin terpenos, terpenos aislados, y  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC), no se encontraron diferencias entre ratas tratadas con extracto completo y extracto sin terpenos, observando además que el extracto que sólo tenía terpenos no era activo (**Harris et al., 2019**).

Según estudios realizados por Santiago et al. (**Santiago et al., 2019**) en cultivos de células murinas transfectadas con receptores cannabinoides, ninguno de los terpenos más abundantes del *Cannabis* es capaz de afectar a la interacción entre el THC y CB1 o CB2. Esto no descarta la posibilidad de la existencia del efecto séquito, ya que esta interacción podría producirse por otras vías, como por ejemplo actuando sobre otras proteínas, afectando al metabolismo y distribución de los cannabinoides, interaccionando con

receptores acoplados a proteínas G, o con canales iónicos activados por ligando, entre otros. Hay muchas otras formas en que estas moléculas podrían interactuar con los cannabinoides para influir en los resultados terapéuticos y subjetivos generales de la administración de *Cannabis*. Contamos con la experiencia de consumidores con claras preferencias por determinadas cepas de *Cannabis* lo que podría estar justificado por el efecto séquito. Sin embargo, son experiencias personales y necesitamos evidencias científicas.

Los investigadores coinciden en que el THC es el compuesto de mayor valor terapéutico, pero el uso de la planta en su conjunto puede ser igualmente valioso. Hacen falta más estudios ya que, por ejemplo, no sabemos en qué concentración llegan los terpenos al sistema nervioso central y al cerebro cuando se consume *Cannabis*. Se necesitan estudios en los que se analicen distintos tipos de *Cannabis*, con diferentes concentraciones de terpenos y fenoles, ya que, en su mayoría, el efecto de la suma se estudia administrando de forma simultánea diversos compuestos aislados previamente. Es difícil encontrar trabajos en los que confluya un análisis farmacológico de varios tipos de *Cannabis* con un análisis fitoquímico exhaustivo de las muestras utilizadas, lo que dificulta la extrapolación al uso que los consumidores hacen habitualmente.

## ¿Varían los efectos del Cannabis medicinal en función de las variedades modificadas ("cultivars") y de la forma de consumo?

Las plantas de *Cannabis* de las que se obtienen los distintos preparados de *Cannabis* medicinal pueden mostrar diferencias importantes en su proporción de cannabinoides, pero también de terpenos y/o fenoles. La composición final puede depender en gran medida de las condiciones de procesamiento, por ejemplo, la tasa de evaporación de algunos componentes durante esos pasos. Muchas de las preparaciones de *Cannabis* medicinal disponibles, sobre todo los aceites, muestran menor cantidad de terpenos (especialmente monoterpenos) que el contenido de la planta (Eyal et al. 2022), mientras que esta cantidad se mantiene en mayor medida cuando el *cannabis* se consume fumado (Raz et al., 2022), lo que podría explicar las preferencias de algunos consumidores del cigarrillo o el vapeo frente al aceite (<https://newfrontierdata.com/cannabis-consumers-in-america-2022/>). A esto habría que añadir que, dada la situación legal existente, los consumidores (pacientes o no) no suelen tener una única fuente de obtención del producto, lo que dificulta aun más poder obtener efectos reproducibles.

Las formas de consumo influyen igualmente en la disponibilidad de los distintos componentes; por ejemplo, si el *Cannabis* se vapea, los terpenos son inhalados antes que los cannabinoides (Eyal et al. 2022), aunque la repercusión que estas diferencias en la absorción puedan tener en el efecto farmacológico aún se desconocen.

Por otra parte, en la mayoría de los estudios, la composición de los distintos preparados de la planta no se detalla, limitándose a expresiones como "extracto de *Cannabis*" o "aceite de *Cannabis*", lo que no permite saber las concentraciones de los distintos componentes. Las diferencias en el procesamiento y en la forma de consumo dificultan enormemente poder conocer, y mucho más poder predecir, la importancia del efecto de los diversos componentes de la planta en el efecto final del *Cannabis* medicinal. Por todo ello, en realidad, podríamos decir que no existe un único efecto séquito, sino innumerables, en función de las proporciones de los diferentes compuestos y de su presencia en función de las diversas formas de consumo.

En resumen, el uso de la planta del *Cannabis* permite la actuación conjunta de varios de sus componentes, lo que podría revelar efectos beneficiosos que todavía no han sido demostrados científicamente. El cultivo de variedades concretas en condiciones controladas (humedad, temperatura, suelo, horas de luz, etc), junto con unos sistemas de extracción, purificación, etc., estandarizados, permitiría, además, la obtención de productos con concentraciones estables de sus distintos componentes. Así, composiciones conocidas y controladas de terpenos, fenoles, THC, CBD y demás cannabinoides, en su conjunto, nos darían la oportunidad de perfilar medicamentos más efectivos que encajaran de forma personalizada en lo que necesita cada paciente. Sin duda aprovechar adecuadamente el efecto séquito, aumentaría el valor farmacéutico del *Cannabis* y justificaría el uso de la planta por encima del uso de sus componentes aislados.

### Bibliografía:

Andre, C., Larondelle, Y., Evers, D., 2010. Dietary Antioxidants and Oxidative Stress from a Human and Plant Perspective: A Review. *Current Nutrition & Food Science* 6, 2–12. <https://doi.org/10.2174/157340110790909563>

Andre, C.M., Hausman, J.-F., Guerriero, G., 2016. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Frontiers in Plant Science* 7. <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>

Baron, E.P., Lucas, P., Eades, J., Hogue, O., 2018. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *The Journal of Headache and Pain* 19, 37. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0862-2>

Brenneisen, R., 2007. Chemistry and Analysis of Phytocannabinoids and Other Cannabis Constituents, in: Marijuana and the Cannabinoids. Humana Press, Totowa, NJ, pp. 17–49. [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-947-9_2)

Eyal AM, Berneman Zeitouni D, Tal D, Schlesinger D, Davidson EM, Raz N. Vapor Pressure, Vaping, and Corrections to Misconceptions Related to Medical Cannabis' Active Pharmaceutical Ingredients' Physical Properties and Compositions. Cannabis Cannabinoid Res. 2022. doi: 10.1089/can.2021.0173.

Fischedick, J.T., Hazekamp, A., Erkelens, T., Choi, Y.H., Verpoorte, R., 2010. Metabolic fingerprinting of Cannabis sativa L., cannabinoids and terpenoids for chemotaxonomic and drug standardization purposes. Phytochemistry 71, 2058–2073. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.10.001>

Flores-Sanchez, I.J., Verpoorte, R., 2008. Secondary metabolism in cannabis. Phytochemistry Reviews 7, 615–639. <https://doi.org/10.1007/s11101-008-9094-4>

Halliwel, B., Rafter, J., Jenner, A., 2005. Health promotion by flavonoids, tocopherols, tocotrienols, and other phenols: direct or indirect effects? Antioxidant or not? The American Journal of Clinical Nutrition 81, 268S-276S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.268S>

Harris, H.M., Rousseau, M.A., Wanas, A.S., Radwan, M.M., Caldwell, S., Sufka, K.J., ElSohly, M.A., 2019. Role of Cannabinoids and Terpenes in Cannabis-Mediated Analgesia in Rats. Cannabis and Cannabinoid Research 4, 177–182. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0054>

Iseger, T.A., Bossong, M.G., 2015. A systematic review of the antipsychotic properties of cannabidiol in humans. Schizophrenia Research 162, 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.033>

Johnson, J.R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E.D., Potts, R., Fallon, M.T., 2010. Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients with Intractable Cancer-Related Pain. Journal of Pain and Symptom Management 39, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008>

Klein, C., Karanges, E., Spiro, A., Wong, A., Spencer, J., Huynh, T., Gunasekaran, N., Karl, T., Long, L.E., Huang, X.-F., Liu, K., Arnold, J.C., McGregor, I.S., 2011. Cannabidiol potentiates  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) behavioural effects and alters THC pharmacokinetics during acute and chronic treatment in adolescent rats. Psychopharmacology (Berl) 218, 443–457. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2342-0>

McPartland, J.M., Russo, E.B., 2001. Cannabis and Cannabis Extracts. Journal of Cannabis Therapeutics 1, 103–132. [https://doi.org/10.1300/J175v01n03\\_08](https://doi.org/10.1300/J175v01n03_08)

Raz, N.; Eyal, A.M.; Davidson, E.M. Optimal Treatment with Cannabis Extracts Formulations Is Gained via Knowledge of Their Terpene Content and via Enrichment with Specifically Selected Monoterpenes and Monoterpenoids. Molecules 2022, 27, 6920. <https://doi.org/10.3390/molecules27206920>.

Romero-Sandoval, E.A., Kolano, A.L., Alvarado-Vázquez, P.A., 2017. Cannabis and Cannabinoids for Chronic Pain. Current Rheumatology Reports 19, 67. <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0693-1>

Russo, E., Guy, G.W., 2006. A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Medical Hypotheses 66, 234–246. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.08.026>

Russo, E.B., 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. British Journal of Pharmacology 163, 1344–1364. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01238.x>

Santiago, M., Sachdev, S., Arnold, J.C., McGregor, I.S., Connor, M., 2019. Absence of Entourage: Terpenoids Commonly Found in Cannabis sativa Do Not Modulate the Functional Activity of  $\Delta^9$ -THC at Human CB 1 and CB 2 Receptors. Cannabis and Cannabinoid Research 4, 165–176. <https://doi.org/10.1089/can.2019.0016>

Smith, N., 2015. Transdermal Cannabinoid Patch. 20.150.297.556.

Wagner, H., Ulrich-Merzenich, G., 2009. Synergy research: Approaching a new generation of phytopharmaceuticals. Phytomedicine 16, 97–110. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.018>

Whittle, B.A., Guy, G.W., Robson, P., 2001. Prospects for New Cannabis-Based Prescription Medicines. Journal of Cannabis Therapeutics 1, 183–205. [https://doi.org/10.1300/J175v01n03\\_12](https://doi.org/10.1300/J175v01n03_12)

Wilsey, B., Marcotte, T., Deutsch, R., Gouaux, B., Sakai, S., Donaghe, H., 2013. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. The Journal of Pain 14, 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.10.009>

- 
- **Todas las informaciones recogidas en nuestros contenidos se basan en estudios científicos. Si estás pensando en usar cannabis o cannabinoides para tratar tus síntomas o enfermedad, por favor, consulta antes con un médico especialista.**

- **No está permitido el uso de nuestros contenidos con fines comerciales.**
- No está permitida ninguna forma de alteración, adaptación o traducción de nuestros contenidos sin acuerdo previo.
- En caso de descargar y usar nuestros contenidos será con fines exclusivamente educativos y deberán ir siempre debidamente acreditados.
- No está permitida la publicación de nuestros contenidos sin autorización expresa.
- Fundación CANNA no se hace responsable de la opinión de sus colaboradores y escritores.