



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias de la Salud

EFFECTOS DEL CANNABIS EN EL GLIOBLASTOMA MULTIFORME. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Alumna: Rodríguez Collado, Cristina

Tutor: Manuel González Cabrera

Dpto: Departamento de Enfermería

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría mostrar mi agradecimiento a mi tutor Manuel González Cabrera por su gran interés, su apoyo y su implicación durante la realización de este trabajo, y por supuesto, por la gran ayuda que me ha brindado, ya que sin ella no hubiera sido posible cumplir con todos los requisitos.

A mi familia, por su apoyo incondicional y ánimo durante los cuatro años de carrera. Gracias por la confianza que habéis depositado en mí y por animarme a cumplir unos de mis mayores sueños.

A todos los profesores y profesionales sanitarios con los que me he topado a lo largo de esta aventura, por haberme enseñado y aportado tantos conocimientos y valores que han conseguido hacer de mí lo que hoy soy, una persona más humana. Todo ello me ha hecho crecer profesional y personalmente.

Y, por último, me gustaría agradecer a todos aquellos que han permanecido a mi lado cuando más lo necesitaba, aquellos que no me han dejado caer nunca.

ÍNDICE

1. RESUMEN Y ABSTRACT	4
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1. Marco teórico	6
2.2. Justificación	19
3. OBJETIVOS	20
3.1. Objetivo general	20
3.2. Objetivos específicos	20
4. METODOLOGÍA	20
4.1. Diseño del estudio	20
4.2. Criterios de inclusión y exclusión	21
4.3. Estrategia de búsqueda	21
4.4. Diagrama de flujo	28
4.5. Limitaciones	29
4.6. Conflicto de intereses	29
5. RESULTADOS	30
5.1. El cannabis como agente antitumoral	30
5.2. El cannabis como agente antiemético y anticonvulsionante	42
5.3. El cannabis como agente ansiolítico e hipnótico	43
6. DISCUSIÓN	45
7. CONCLUSIONES	49
8. BIBLIOGRAFÍA	51
9. ANEXOS	56

1. RESUMEN Y ABSTRACT

RESUMEN

El glioblastoma multiforme es uno de los tumores cerebrales primarios más acometedores actualmente, con una esperanza de vida inferior, por lo general, a dos años y con una gran resistencia a los tratamientos convencionales, por lo que se explica su alta tasa de mortalidad.

En cuanto a los tratamientos de los que se dispone hoy en día para abordar este tipo de tumor, destacan: la quimioterapia, radioterapia, y cirugía. Si bien es cierto, la quimioterapia es un tratamiento sistemático muy utilizado debido a su eficacia en ciertos tumores malignos. Sin embargo, refiere algunos efectos secundarios que afectan a la calidad de vida de los pacientes debido a que es una terapia invasiva.

Desde hace unos años atrás, hemos sido testigos de noticias y artículos basados en los efectos terapéuticos del cannabis en pacientes oncológicos. Además, hemos podido saber de su potencial paliativo y antiemético. Es por ello que los objetivos de este trabajo consisten en identificar los beneficios de esta planta en este tipo de pacientes tanto en los efectos secundarios inducidos por la quimioterapia como en el crecimiento y desarrollo de las células cancerosas. Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de publicaciones de los últimos 5 años, en las bases de datos: Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, Cuiden, Cochrane y Medline, consiguiendo un total de 30 artículos. Además, de una segunda búsqueda en la que se han obtenido 10 artículos más.

Los resultados muestran la relación existente entre los cannabinoides, el sistema endocannabinoide y los procesos cancerosos que sufren las células. Llegando a la conclusión del potencial terapéutico que presenta el cannabis, y aunque ha sido demostrado su efecto, resulta necesario continuar investigando acerca de las propiedades de esta planta sobre el cáncer.

Palabras clave: *cannabis, cáncer cerebro, tumor cerebro, tratamiento, terapia.*

ABSTRACT

The glioblastoma multiforme is one of the primary aggressive brain tumours that we can find nowadays, with the life expectancy below two years, generally, and with great resistance to conventional treatments, which explains its great mortality rate.

As far as the treatments at its disposal nowadays go, we can highlight: chemotherapy, radiotherapy and surgery. It is true that chemotherapy is a systematic treatment widely used due to its efficiency in certain malignant tumours. However, it has several secondary effects which affect the quality of life in the patients, as it is an invasive therapy.

Since some years ago, we have been witnesses to news and articles based on the therapeutic effects of cannabis on cancer patients. We have also got to know of its palliative and antiemetic potential. It is due to this that the aim of this piece of work is to identify the benefits of this plant in this type of patients, not only in the secondary effects induced by the chemotherapy but also in the growth and development of the cancer cellules. A bibliographical revision of publications from the last 5 years has been done, in the database: Pubmed, Scopus, Cinahl, Web of Science, Cuiden, Cochrane and Medline, with a total of 30 articles. As well, a second search which has found an extra 10 articles.

The results show the existing relation among the cannabinoids, the endocannabinoid system and the cancer process the cellules suffer. Coming to the conclusion of the therapeutic potential we can find in cannabis, and although its effect has been proven, it is necessary to continue investigating the properties this plant has on cancer.

Keywords: *cannabis, brain cancer, brain tumor, treatment, therapy.*

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Marco teórico

El cáncer es una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. Según la OMS, se estima que, en este último año, más de diez millones de personas han fallecido a consecuencia de esta enfermedad considerada como la segunda causa de muerte en el mundo después de los accidentes de tráfico.

Por otro lado, existe un tipo de tumor cerebral primario, cuya esperanza de vida no supera los 2 años. Recibe el nombre de glioblastoma y es la forma más agresiva del glioma, llegando a afectar a la mayor parte de la población que sufre esta patología.

¿Qué es un glioma?

El glioma es un tumor primario del sistema nervioso central con una tasa muy baja de supervivencia. La esperanza de vida es de 14 a 16 meses. (Gross, y otros, 2021)

Surge en las células gliales que son las células sostén del sistema nervioso central (SNC). Se clasifica según el grado de malignidad, siendo el glioblastoma multiforme (GBM) su forma más agresiva y acometedora, es decir, de grado IV. (Kanderi & Gupta, 2021).

El glioblastoma multiforme se clasifica en primario y secundario, siendo el secundario menos grave y teniendo un mejor pronóstico y un menor grado de necrosis. Por el contrario, el GBM primario entraña un mal pronóstico y es caracterizado como maligno y predispuesto a la necrosis. El glioblastoma primario surge a partir de células madre neurales mientras que el secundario, lo hace a partir de células neurales maduras como lo son los astrocitos. (Kanderi & Gupta, 2021)

En cuanto a su fisiopatología, se ha descubierto que este tipo de tumor cerebral presenta muchas mutaciones genéticas y epigenéticas por lo que es de vital importancia identificar las mutaciones para comprender el tumor y su resistencia al tratamiento. (Kanderi & Gupta, 2021).

Entre los síntomas y efectos secundarios que causan este tumor se encuentran las convulsiones, cefaleas, náuseas y vómitos. En cuanto al tratamiento modelo de estos tumores, la resección seguida de quimioterapia y radioterapia provocan una mejora temporal de los síntomas, ya que estos pacientes sufren un deterioro funcional y cognitivo a medida que el tumor progresa. (Sahebjam, y otros, 2019)

Los síntomas neurológicos son tratados con glucocorticoides y antiepilépticos como el levetiracetam, lacosamida o ácido valproico. (Sahebjam, y otros, 2019)

Principalmente, el glucocorticoide más utilizado es la dexametasona, a pesar de los numerosos efectos secundarios que provoca, tales como, insomnio, síntomas psiquiátricos, hiperglucemia, temblor, hipertensión, atrofia muscular, perforación gastrointestinal e inmunosupresión. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que su administración resultó ser un factor de pronóstico negativo. Este glucocorticoide potente es empleado en el edema vasogénico peritumoral, afección desencadenada por el GBM y que, a su vez, origina un aumento de la presión intracraneal (PIC), que da lugar a un deterioro de la barrera hematoencefálica. Este deterioro funcional se vincula a déficits neurológicos. (Dubinski, y otros, 2019)

El glioma es el tumor cerebral más común del sistema nervioso central representando un tercio de todos los tumores cerebrales. El glioblastoma multiforme presenta una tasa muy baja de supervivencia, normalmente de un año, debido a la alta tasa de recurrencia. Su tratamiento, explicado anteriormente, dependerá de la ubicación del tumor, el comportamiento biológico, el crecimiento infiltrativo y la baja tasa de supervivencia. (Schloss, y otros, 2021)

Debido a que el GBM presenta una alta resistencia al tratamiento actual, se ha convertido en el tipo de cáncer cerebral más habitual y agresivo. Además,

presenta una alta tasa de proliferación e invasividad. (López-Valero, y otros, 2018)

Los tumores cerebrales y del sistema nervioso entrañan una morbi-mortalidad muy expresiva en todos los rangos etarios. Este tipo de tumores son los más frecuentes en niños de edades comprendidas entre 0 y 14 años, aunque la incidencia es muy mayor en menores de 5 años. Además, en edades de entre 15 y 19 años supone el segundo cáncer más común. Se han descubierto dos factores de riesgo asociados a los tumores del sistema nervioso que son los trastornos heredados de un solo gen y la radiación ionizante. (Ostrom, y otros, 2021)

Los tumores cerebrales malignos y del sistema nervioso constituyen la sexta causa de muerte por cáncer en adultos mayores de 40 años en EE.UU. El tumor maligno más frecuente es el glioma, tanto en niños y adolescentes como en adultos. Sin embargo, no ha habido cambios relevantes en la incidencia de glioma en las últimas décadas. (Ostrom, y otros, 2021)

Los tumores cerebrales malignos primarios junto a otros del SNC suponen unas de las causas de muerte por cáncer en los EE.UU. debido a su alta tasa de mortalidad. De hecho, es la principal causa de muerte en hombres mayores de 40 años y mujeres menores de 20 años. (Miller, y otros, 2021)

En 2021, se estimó que alrededor de 18600 personas morirían a causa de esta enfermedad. El glioblastoma es el tumor que, con mayor frecuencia, se diagnostica en los EE.UU., representando el 54% de los casos malignos en adultos. Si bien es cierto, en los adultos mayores de 45 años, los tumores cerebrales malignos son más frecuentes en hombres. En cambio, los tumores cerebrales no malignos son más comunes en las mujeres en edades de 25 a 29 años. En cuanto a razones étnicas, las tasas de tumores cerebrales malignos son más altas en hombres y mujeres blancas no hispanas (8,0 diagnósticos por 100 000 habitantes) y más bajas en asiáticas. Por el contrario, la incidencia de tumores cerebrales no malignos es más alta en personas de raza negra. (Miller, y otros, 2021)

Es importante destacar que la supervivencia a cinco años aumentó del 44% al 73% en pacientes con tumores malignos cerebrales con edades comprendidas entre 20-39 años. Sin embargo, en aquellos diagnosticados de glioblastoma, la tasa de supervivencia solo aumentó de un 4% a un 7% entre 2009 y 2015. Entre los años 2009 y 2018, la tasa de mortalidad aumentó en un 0,4% por año en adultos mayores de 65 años. (Miller, y otros, 2021)

Según un estudio realizado en Latinoamérica, de un 62.1% de tumores del sistema nervioso, un 89% estaba representado por gliomas. Teniendo en cuenta la edad, el 13% de los tumores se presentan en niños de 0-14 años; el 58%, en edades comprendidas entre 15-64 años, y el 27% en personas mayores de 65 años. También es importante conocer que el porcentaje fue ligeramente mayor en hombres, representando un 52%. (Gómez-Vega, Ocampo, & Feo, 2019),

Desde hace años, se han comenzado a realizar estudios, tanto in vitro como in vivo, con el objetivo de investigar y poder demostrar que, sustancias características de la planta "*Cannabis sativa*", inhiben la proliferación del tumor, así como la angiogénesis. Además, inducen la muerte de células cancerosas e inhiben la invasión de las células madre del GBM. Es decir, poder mostrar el efecto terapéutico de esta planta. (Sahebjam, y otros, 2019)

Además, autoras como Ellert-Miklaszewska, y otros, (2021), afirman que las células de glioblastoma humano expresan receptores cannabinoides.

Tratamiento del glioblastoma multiforme

Una opción de tratamiento, que ya conocemos, es el tratamiento quimioterápico. Suelen utilizarse agentes que dañan el ADN de las células tumorales. Entre ellos, destacan: temozolomida (TMZ), carmustina (BCNU) y cisplatino (CDDP). Estos presentan poca eficacia impidiendo la proliferación celular y eliminando la masa tumoral. Hay que subrayar que se requieren altas dosis de estos agentes para

tratar a este tipo de pacientes llegando a dar como resultado múltiples efectos secundarios. (Deng, Ng, Ozawa, & Stella, 2017)

Otra opción de tratamiento que ha conseguido aumentar la esperanza de vida en 2'3 y 5 meses son las obleas de carmustina o la terapia de campo de tumores. Hoy día, algunos ensayos clínicos están investigando la inmunoterapia y la terapia dirigida a genes con el objetivo de alargar la esperanza de vida, todo ello mediado por los receptores endocannabinoides. (Travers & Litofsky, 2021)

Como ya sabemos, los gliomas son un tipo de tumores con alta tasa de recurrencia, sobre todo aquellos que son de alto grado como el glioblastoma. Es por eso que hace más de dos décadas fue aprobada la implantación de obleas biodegradables de BCNU. Estas obleas son colocadas sobre el seno de la resección del tumor en una dosis máxima de casi 62 mg, con el objetivo de mejorar el tratamiento localizado y reducir la toxicidad. Los efectos adversos más habituales son, de menor a mayor frecuencia, edema cerebral, infección intracraneal y dificultad en la cicatrización de heridas. Sin embargo, su aplicación se ha visto comprometida debido a su alto coste, así como a su alta tasa de complicaciones y al reto de su manejo por parte de los profesionales sanitarios. (Fisher & Adamson, 2021)

Historia de Cannabis Sativa

Cannabis sativa es una planta originaria del sudeste y centro de Asia que viene utilizándose desde hace siglos con fines terapéuticos y psicoactivos. De ella también se puede obtener fibras textiles y aceites. Por otro lado, se han identificado unas sustancias llamadas cannabinoides que son utilizadas con fines medicinales. Entre ellas destacan: tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). (Kis, y otros, 2019)

Esta planta proviene de la familia Cannabaceae y está presente en todo el mundo. Además, su composición química incluye carbohidratos, ácidos grasos, terpenos, ésteres, amidas, aminas, compuestos fenólicos, fitoesteres y, como componentes característicos destacan los cannabinoides. (Pellatti, y otros, 2018)

Los cannabinoides se forman en los tricomas glandulares de la planta *Cannabis sativa*, siendo más frecuente en las plantas hembra. Los cannabinoides más abundantes en *Cannabis sativa* son el ácido tetrahidrocannabinólico y el tetrahidrocannabinol (THC), mientras en el cáñamo, los más abundantes son el ácido cannabidiólico y el cannabigerólico de los cuales proceden el cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG). (Pellati y otros, 2018).

Esta planta contiene más de 140 cannabinoides, también llamados fitocannabinoides. Sin embargo, los más conocidos y utilizados han sido citados anteriormente. El THC es un agonista parcial de los receptores CB1 y CB2, por lo que interfiere en procesos inflamatorios, así como inmunitarios. El THC refiere efectos psicoactivos como de analgesia y sedación. También según la dosis y vía de administración, su uso puede provocar mareos, somnolencia, aumento del apetito o ansiedad. A diferencia de éste, el CBD no es un agonista del CB1 por lo que este cannabinoide no entraña efectos psicoactivos. En el artículo de (Henderson, y otros, 2021)

El CBD es un fitocannabinoides que, hasta incluso en dosis altas, es bien tolerado. Suele provocar efectos secundarios benignos como diarrea. Aunque existen otros efectos como la somnolencia o la disminución del apetito que aparecen cuando se administra con otros medicamentos conjuntamente. Es importante tener constancia de que el CBD no afecta a la conducción ni tan siquiera está sometido a restricciones legales. (Henderson, y otros, 2021)

Debido a la diferencia existente entre ambos cannabinoides, es importante dejar constancia de que el THC, si es tomado en dosis bajas, puede mejorar el estado de ánimo de la persona que lo ha consumido. (Likar & Nahler, 2017)

Debido a que el CBD no presenta efectos psicoactivos, esto se considera una ventaja en cuanto a su aplicación clínica. Comercialmente hablando, éste es ofrecido en cremas, lociones y aceites. (Nigro, Formato, Crescente, & Daniele, 2021)

Los cannabinoides, THC y CBD, actúan sinérgicamente con el sistema endocannabinoide (ECS), interactuando con ambos receptores. Los cannabinoides llevan a cabo dos mecanismos a través de los cuales impiden que

los tumores progresen. Esos dos mecanismos son: apoptosis de células cancerosas e inhibición de la angiogénesis. (Likar & Nahler, 2017)

Además, los cannabinoides actúan en nuestro organismo imitando a los endocannabinoides que son las sustancias endógenas que ejercen acciones fisiológicas en nuestro cuerpo mediante la activación de los dos receptores. (Sahebjam y otros, 2019)

Las propiedades farmacológicas de esta planta se deben a los cannabinoides que son terpenofenólicos, es decir, contienen elementos tanto de los terpenoides como de los fenoles. El THC es el principal fitocannabinoide, sin embargo, su principal activo una vez absorbido es el 11-hidroxi-tetrahidrocannabinol (11-OH-THC), que presume de una mayor actividad terapéutica y permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (Schloss, y otros, 2021)

Como ya sabemos, el THC es psicoactivo. En cambio, el CBD puede contrarrestar esos efectos psicoactivos del TCH si ambos se aplican conjuntamente. También potencia la tolerabilidad del cannabis. Al cannabidiol se le atribuyen propiedades tales como antiinflamatoria, anticonvulsiva, neuroprotectora, antipsicótica, ansiolítica, antidepresiva, sedante, hipnótica, anticancerígena, analgésica y antiemética. (Schloss, y otros, 2021)

La llegada del cannabis medicinal a Europa fue gracias a un médico irlandés, William O'Shaughnessy, que viajó a la india y conoció la importancia del cannabis índico con fines terapéuticos. Sus experimentos se basaron en el uso del cannabis en la epilepsia, tétanos, cólera, etc. Aprendió a preparar tinturas, cigarrillos y extractos de cannabis con los que, más tarde, se trataron las migrañas, el asma y el insomnio, así como la abstinencia del uso de opio. William fue el precursor del cannabis medicinal en Occidente. (Kis, y otros, 2019)

Cannabis Sativa es conocida como una planta dioica, es decir, que existen plantas macho y hembra, siendo las hembras quienes florecen anualmente y polinizan. Originaria de Asia, ha viajado por todo el mundo durante más de 5.000 años con diversos fines. Principalmente se conocían dos tipos: Cannabis sativa (marihuana) y cannabis sativa L. (cáñamo). Hoy en día, se conocen tres

subtipos de cannabis sativa: Cannabis indica, cannabis afghanica y cannabis ruderalis. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

Hace más de 5.000 años, en China y Turkestán, el cáñamo era utilizado en la elaboración de prendas de vestir, cuerda y papel, así como para hacer aceites y alimentos. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

En la antigua China, 2727 a.C. ya se utilizaba el cannabis medicinal e incluso hay hallazgos de plantas en tumbas por lo que sugiere que el cannabis podría haber sido parte de rituales religiosos. De hecho, se encontraron plantas organizadas y utilizadas como sudario alrededor del año 800 a.C. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

El cannabis se iba extendiendo y, fue en el año 2000 a.C. cuando llegó a Corea y en el año 1000 a.C. a la India, donde se utilizó con fines textiles, alimenticios y medicinales. En el 1400 a.C. se extendió a Oriente Medio, y fueron los escitas, un pueblo nómada indoeuropeo, que lo usaban para curar enfermedades y en rituales religiosos, quienes lo hicieron llegar a Rusia y Ucrania y, posteriormente llegó a Europa. En el 300 a.C., los romanos y cartagineses comercializaban, a través de ruta marítimas, con materias primas, especias y cáñamo. Tenía un gran valor comercial. Alrededor del 100 a.C., se hace mención a la elaboración de papel con celulosa de morera y cáñamo. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

En 1606, el cáñamo fue introducido y cultivado en Canadá con fines también medicinales. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

En el año 1150, los musulmanes introdujeron el cannabis en la península con el fin de producir papel y elaborar textiles, cordelería y vestimenta. El consumo de cannabis era muy común entre las diferentes culturas. Por tanto, la influencia de Oriente Medio y la India hizo que el cannabis se propagara por toda Europa, Asia y África. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018),

En cuanto a América, fue Cristóbal Colón quien dio a conocer el cannabis ya que sus embarcaciones contaban con velas y cuerdas hechas de cáñamo. Además, se dice que, en el monumento a Colón, en Barcelona, se pueden observar hojas de marihuana. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

El uso médico de la marihuana data de épocas milenarias. En el año 2900 a.C., en Asia, se usó el cannabis como anticonvulsionante. En Arabia, en 1877, se administraban gotas por vía nasal con el mismo fin. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

Según hallazgos arqueológicos, estas sustancias, THC y CBD, ya se utilizaban hace 2500 años como tratamiento paliativo del cáncer. También se recogen hallazgos de su uso entre los asirios, egipcios, romanos, griegos y persas. (Likar & Nahler, 2017)

Composición química de Cannabis Sativa

Cannabis Sativa L., es una planta que lleva siendo estudiada y utilizada desde hace miles de años. A ella se le atribuyen compuestos tales como cannabinoides, exclusivos de esta planta, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas fenólicas y lignanamidas. (Ángeles López, y otros, 2014)

Tabla 1.

COMPUESTOS	CARACTERÍSTICAS
Cannabinoides	Naturaleza terpenofenólica. Interaccionan con el sistema endocannabinoide. Actividad antinociceptiva, antiepiléptica,

	inmunosupresiva, antiemética, antimicrobiana, antiinflamatoria, neuroprotectora, ansiolítica, antidepresiva, principalmente.
Flavonoides	Canflavina A y B. Inhiben la producción del prostaglandinas E.
Alcaloides	Se han identificado al menos 10. Se encuentran en las raíces, tallos, hojas, semillas y/o polen.
Terpenos	Producen efectos sinérgicos con los cannabinoides. Se han identificado 120.
Estilbenoides	Actividad antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antineoplásica, neuroprotectora, cardiovascular y antioxidante.
Amidas fenólicas	Se han identificado 11 compuestos. Actividad citotóxica, antiinflamatoria, antineoplásica y analgésica.
Lignanamidas	Se han identificado 11 compuestos. Actividad citotóxica

Fuente: Elaboración propia.

¿Qué es el sistema endocannabinoide?

El sistema endocannabinoide (ECS) es un sistema muy presente y extendido en nuestro organismo que tiene múltiples funciones. Contiene unas moléculas lipídicas llamadas endocannabinoides que reciben el nombre de anandamida (AEA) y 2-araquidonilglicerol (2-AG, que fueron identificadas en 1990. Y unos receptores de membrana plasmática que reciben el nombre de CB1 y CB2.

Ambos endocannabinoides juegan un papel inmunomodulador gracias a su actividad sobre el receptor endocannabinoide CB2. (Pellati y otros, 2018)

Se han descubierto y reconocido dos nuevos receptores cannabinoides llamados “huérfanos” según Kolbe, y otros, (2021). Esos receptores son el GPR18 y el GPR55, detectados a nivel de proteína en GBM.

Este sistema interfiere en reacciones como la inflamación o el dolor inhibiendo la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), provocando una alta concentración de endocannabinoides y efectos analgésicos. (Pellati, y otros, 2018).

Se han llegado a encontrar endocannabinoides, enzimas y receptores metabólicos en células cuya función es modular la función inmunitaria. Estas células son los monocitos, basófilos, linfocitos y macrófagos. (Pellati, y otros, 2018)

Los endocannabinoides (AEA) y (2-AG), son sintetizados por nuestro propio organismo. Ambos interactúan con los receptores cannabinoides mencionados anteriormente, CB1 y CB2.

Se ha descubierto que este sistema tiene millones de años de antigüedad y ha sido identificado en mamíferos, aves y anfibios, entre otros. (Grotenhermen, 2006)

En cuanto a la localización de los receptores, el receptor CB1 se ubica principalmente en nuestro sistema nervioso, pero también en el hígado, páncreas, estómago, intestino delgado, órganos reproductores y tejido adiposo. Por el contrario, el receptor CB2 se sitúa en el sistema inmunológico. (Grotenhermen, 2006)

Es importante saber que ambos receptores están acoplados a proteínas G. (Nigro, Formato, Crescente, & Daniele, 2021).

Un dato importante es que debido al conocimiento actual que se ha obtenido del sistema endocannabinoide, se ha sabido que los cannabinoides poseen una gran propiedad antiemética, por lo que se han descubierto nuevas formas de regular las náuseas y vómitos. (Sharkey, Darmani, & Parker, 2014)

El sistema endocannabinoide, una vez activado por estímulos eméticos, se encarga de graduar la expresión de náuseas y vómitos. Él se encuentra presente principalmente en nuestro cerebro y sistema inmunológico. (Sharkey, Darmani, & Parker, 2014)

Marco legal: situación legislativa del cannabis en España

El cannabis es una sustancia que se encuentra incluida en la Lista de estupefacientes, siendo considerada un tipo más de droga. Sin embargo, es una de las sustancias más utilizadas en el mundo, bien sea con fines medicinales, textiles o recreativos. (Rosic, y otros, 2021)

Actualmente, el cannabis es ilegal en la mayor parte del mundo. Solo en algunos países es legal su consumo, por ejemplo, en Canadá. En este país norteamericano, el cannabis fue legalizado en 2018 para tratar una crisis producida por el consumo de opioides. Sin embargo, hay constancia de que el cannabis medicinal fue legalizado en el año 2001. Algunos estudios recientes han mostrado que la legalización del cannabis recreativo no tuvo impacto significativo en su consumo. (Rosic, y otros, 2021)

Para hablar de la legislación vigente en el Estado Español, antes debemos hacer mención a la Decisión Marco 2004/757 AIJ del Consejo de la Unión Europea, ya que es un criterio importante para hablar de este tipo de sustancias en la UE. Según el artículo 2 de la Decisión Marco, el cual hace referencia a los delitos relacionados con el tráfico ilícito de drogas, serán sancionadas aquellas conductas tales como:

- a) Producción, fabricación, extracción, preparación, oferta, oferta para la venta, distribución, venta, entrega en cualesquiera condiciones, corretaje, expedición, envío en tránsito, transporte, importación o exportación de drogas.

- b) Cultivo de la adormidera, del arbusto de coca o de la planta de cannabis.
- c) Posesión o la adquisición de cualquier droga con el objeto de efectuar alguna de las actividades enumeradas en la letra a).
- d) Fabricación, transporte o distribución de precursores, a sabiendas de que van a utilizarse en la producción o la fabricación ilícitas de drogas o para dichos fines. (Decisión Marco 2004/757/JAI DEL CONSEJO relativa al establecimiento de disposiciones mínimas de los elementos constitutivos de delitos y las penas aplicables en el ámbito del tráfico ilícito de drogas, 2004)

En cuanto a la legislación española, el artículo 368 del Código Penal hace referencia a aquellos que cultiven, elaboren o trafiquen, promuevan, favorezcan o faciliten el consumo ilegal de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas -o las posean con aquellos fines-, siendo condenados a prisión de tres a seis años tratándose de sustancias que entrañen riesgo grave para la salud, o de uno a tres años en los demás casos. Estas sanciones pueden verse aumentadas en los supuestos recogidos en los artículos 369 y 370 del Código Penal.

Es importante aclarar que el cannabis y sus productos derivados no son considerados sustancias que causen graves daños a la salud. Sin embargo, la tenencia para consumo propio no está exenta de sanción. Pero hablaríamos de una sanción administrativa y no penal. También dependería de la cantidad de la cual se disponga. (Código Penal y legislación complementaria, 2021)

2.2. Justificación

Los gliomas y, concretamente los glioblastomas, siguen siendo un auténtico desafío para los médicos y oncólogos a la hora de abordarlos y administrar tratamiento, ya que este tipo de tumor cerebral presenta un alto grado de malignidad. Además, no suelen responder de manera exitosa al tratamiento estándar. (Kanderi & Gupta, 2021)

El glioblastoma multiforme (GBM) es difícil de tratar debido a su heterogeneidad intertumoral e intratumoral y debido a su alta tasa de recurrencia. (Kanderi & Gupta, 2021)

El mal pronóstico de GBM unido a un tratamiento estándar deficiente defienden la imperiosa necesidad de investigar y crear medicamentos eficientes y mejores para tratar y curar este tipo de tumor devastador. (Schloss, y otros, 2021)

Hoy en día, en países como Canadá, el cannabis medicinal está siendo de gran utilidad para tratar enfermedades tales como el cáncer, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson, entre muchas otras. Además, se están obteniendo grandes e interesantes resultados. (Kis, y otros, 2019)

Otro factor importante, es su efecto paliativo en aquellos pacientes con múltiples efectos secundarios a consecuencia de tratamientos quimioterápicos. Principalmente, sabemos que uno de los efectos secundarios más frecuentes son los vómitos, llegando a afectar a la calidad de vida del paciente. (Kis, y otros, 2019)

Si bien es cierto, cannabis sativa es una planta milenaria que se ha utilizado con diversos fines desde la antigüedad, siendo uno de ellos el terapéutico. (Leal-Galicia, Betancourt, González-González, & Romo-Parra, 2018)

Con estas razones queda justificada la importancia de investigar el papel del cannabis medicinal en ciertas enfermedades, en especial en el tumor cerebral primario más agresivo que hay en la actualidad tanto con fines terapéuticos como paliativos.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Conocer los efectos de cannabis sativa en pacientes con glioblastoma multiforme.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar los efectos antiemético y anticonvulsionante del cannabis en pacientes con glioblastoma multiforme.
- Determinar el efecto de cannabis sativa en las células tumorales, así como la influencia de éste en el desarrollo y progresión del tumor.
- Identificar los efectos ansiolítico e hipnótico del cannabis.
- Analizar la existencia de posibles riesgos en el uso del cannabis terapéutico.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño del estudio

Este estudio se basa en una revisión bibliográfica en la que se han consultado bases de datos internacionales como: **PubMed, Web Of Science, Scopus, CINAHL, Cuiden, Cochrane y Medline**, además de haber realizado una búsqueda secundaria. También se ha utilizado el buscador **Google Scholar**. Se han utilizado bases de datos a través de la biblioteca de la Universidad de Jaén. La recopilación de información

para llevar a cabo este estudio se ha llevado a cabo desde noviembre de 2021 hasta enero de 2022.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión

4.2.1. Criterios de inclusión:

- a) Artículos publicados en un intervalo de tiempo comprendido entre 2017 y 2021.
- b) Artículos disponibles en texto completo y gratuito.
- c) Estudios con información relevante y relacionada con el tema a tratar.
- d) Artículos en inglés y español.

4.2.2. Criterios de exclusión:

- a) Estudios con texto completo y gratuito no disponibles.
- b) Artículos no comprendidos entre el intervalo de tiempo establecido, salvo aquellos que por su relevancia y adecuación al tema han sido seleccionados.
- c) Artículos en otros idiomas que no sean inglés o español.
- d) Estudios que no se correspondan con los objetivos planteados y el tema dispuesto a tratar.

4.3. Estrategia de búsqueda

Para llevar a cabo la selección de artículos de acuerdo a nuestros objetivos, se han realizado estrategias de búsqueda en cada base de datos. Se han utilizado cadenas de búsqueda a partir de palabras clave incluidas en los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

- Primera cadena de búsqueda: Cannabis and brain cancer and treatment.
- Segunda cadena de búsqueda: Cannabis and brain tumor and therapy.
- Tercera cadena de búsqueda: Cannabinoids and glioblastoma and therapy.

Cada cadena de búsqueda obtiene como resultado los artículos encontrados sin aplicar ningún tipo de filtro y, a continuación, el número de artículos encontrados habiendo aplicado los criterios de inclusión citados anteriormente. De estos artículos, algunos son desechados debido a que el título no se ajusta a la temática elegida. Los artículos restantes son revisados y solo son seleccionados aquellos que contienen información relevante para llevar a cabo nuestro estudio y se adecúan a nuestro tema cumpliendo los criterios de inclusión.

A continuación, se muestran las tablas que contienen las dos cadenas de búsqueda realizadas y empleadas en cada base de datos con el fin de reunir información para poder llevar a cabo nuestro estudio. (**Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4**).

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS

CADENA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	ARTÍCULOS DESECHADOS POR TÍTULO	ARTÍCULOS REVISADOS	ARTÍCULOS DUPLICADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	BASE DE DATOS	TIPO DE ESTUDIO
Cannabis and brain cancer and treatment	83	38	18	20	0	12	PubMed	
Cannabis and brain cancer and treatment	74	48	44	4	0	2	Web Of Science	
Cannabis and brain cancer and treatment	105	28	23	5	0	4	Scopus	
Cannabis								

and brain cancer and treatment	6	1	0	1	0	1	CINAHL	
TOTAL							19 ARTÍCULOS SELECCIONADOS 11 ARTÍCULOS DESECHADOS	

Tabla 2 Fuente: Elaboración propia.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS								
CADENA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	ARTÍCULOS DESECHADOS POR TÍTULO	ARTÍCULOS REVISADOS	ARTÍCULOS DUPLICADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	BASE DE DATOS	TIPO DE ESTUDIO
Cannabis								

and brain tumor and therapy	34	14	11	3	0	2	PubMed	
Cannabis and brain tumor and therapy	20	10	8	2	0	2	Web Of Science	
Cannabis and brain tumor and therapy	60	19	14	5	5	0	Scopus	
Cannabis and brain tumor and therapy	12	1	1	0	0	0	CINAHL	
TOTAL						4 ARTÍCULOS SELECCIONADOS 6 ARTÍCULO DESECHADO		

Tabla 3 Fuente: Elaboración propia.

Tabla 4 Fuente: Elaboración propia.

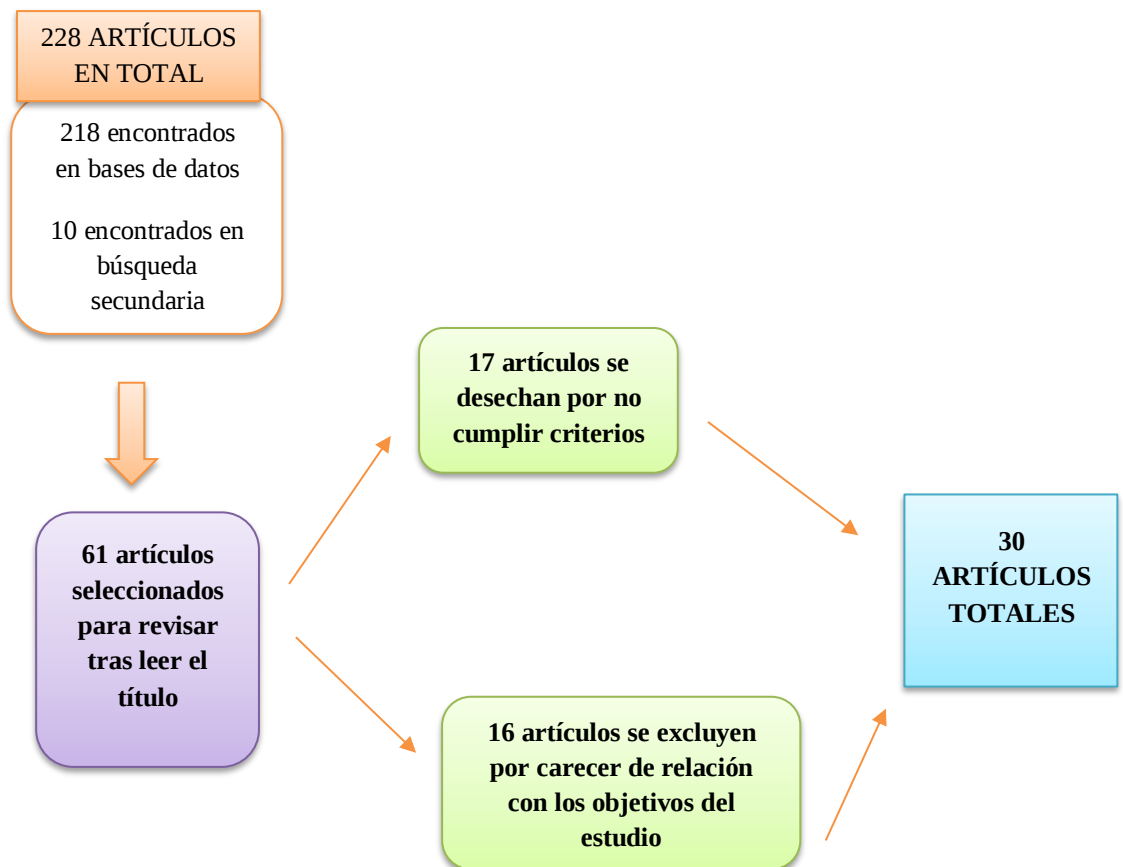
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA EN BASES DE DATOS								
CADENA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	ARTÍCULOS DESECHADOS POR TÍTULO	ARTÍCULOS REVISADOS	ARTÍCULOS DUPLICADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS	BASE DE DATOS	TIPO DE ESTUDIO
Cannabinoids and glioblastoma and therapy	37	18	6	6	6	6	PubMed	
Cannabinoids and glioblastoma and therapy	80	29	17	4	8	0	Scopus	
Cannabinoids and glioblastoma and therapy	37	13	3	1	9	1	Web Of Science	
Cannabinoids and glioblastoma and	13	0	0	0	0	0	CINAHL	

therapy								
TOTAL							7 ARTÍCULOS SELECCIONADOS 4 ARTÍCULOS DESECHADOS	

Los resultados encontrados en la búsqueda en las distintas bases de datos, basándonos en los criterios de inclusión establecidos fueron 218, llegando a desechar 141 artículos por su título. Se llegaron a revisar de manera manual un total de 61 artículos por su adecuación al tema llegando a ser seleccionados 20 artículos de PubMed, 5 de Web Of Science, 4 de Scopus y 1 artículo de CINAHL. Además, se encontraron 10 artículos más en la búsqueda secundaria.

Por lo que, finalmente, se obtuvo un total de **40 artículos**.

4.4. Diagrama de flujo



Fuente: Elaboración propia

4.5. Limitaciones

Durante la realización de este estudio, nos hemos encontrado con una serie de limitaciones e inconvenientes que, a continuación, procedemos a enumerar:

- Como consecuencia directa de la falta de presupuestos económicos, nos hemos visto obligados a desechar varios artículos de pago. Por tanto, hemos perdido la oportunidad de poder trabajar con algunos artículos que podrían haber sido de interés en la realización de nuestro estudio.
- Debido a mi situación estudiantil, no se ha podido conocer la calidad de los artículos. No obstante, los artículos han sido publicados por revistas científicas de autores de gran reconocimiento e importancia internacional. A pesar de ello, personalmente, los artículos han sido sometidos para valorar su calidad a través de la escala CASPE.
- Al ser un tema novedoso, la obtención de artículos resultó ser algo limitada, por lo que puede afectar a las conclusiones de nuestros estudios.
- Algunos de los artículos encontrados no se ajustaban exactamente a la temática elegida por lo que tuvieron que ser desechados.

4.6. Manifiesto de conflicto de intereses

Yo, Cristina Rodríguez Collado, alumna de 4º curso del grado de Enfermería de la Universidad de Jaén, declaro no formar parte de ningún grupo o asociación, ni tener ningún interés personal ni económico en la elaboración de estudio. Mi único interés es conocer más a fondo el tema y descubrir nuevos avances.

5. RESULTADOS

Tras haber realizado la búsqueda, han sido seleccionados 40 artículos para poder llevar a cabo nuestra revisión. De todos ellos, **21 son estudios descriptivos, 6 son ensayos clínicos y 13 son revisiones (Anexo 1)**. Haciendo alusión a los objetivos establecidos, los resultados hallados han sido clasificados según esos objetivos.

5.1. El cannabis como agente antitumoral.

Como anteriormente hemos mencionado, se ha demostrado que el cannabis posee una serie de propiedades que provocan una afectación en las células cancerosas a través de ciertos procesos y diferentes vías llegando a ocasionar la muerte de estas. Por lo que parece que esta planta exhibe cierto potencial anticanceroso.

Un estudio de investigación llevado a cabo en China, “Alteration of endocannabinoid system in human gliomas”, determinó la expresión de endocannabinoides, AEA y 2-AG, y de receptores CB1 y CB2 en tejidos tumorales de glioma de alto y bajo grado. Sin embargo, los niveles de AEA se vieron disminuidos significativamente mientras que los niveles de 2-AG se vieron aumentados. Respecto a los receptores, se mostró que el receptor CB1 aumentó su expresión en gliomas de alto grado mientras que la expresión de CB2 se mostraba aumentada en gliomas de bajo grado. Esto nos informa de la influencia del sistema endocannabinoide en este tipo de tumores gliales. (Wu , y otros, 2011)

En cambio, Hermanson & Marnett, (2012), en su revisión, informaron de los altos niveles de AEA y 2-AG, ambos endocannabinoides, en tumores como el glioblastoma, meningioma y adenoma hipofisario, a través de Bifulco, y otros, (2006).

Pellati, y otros, (2018), en su revisión llegaron a comprobar la influencia del sistema endocannabinoide en el cáncer. Afirmaron que el receptor CB2 se encuentra sobreexpresado en tumores como los gliomas. Además, el grado de sobreexpresión se relaciona con la gravedad del tumor.

Este mismo estudio, Pellati, y otros, (2018), hace referencia a algunas investigaciones llevadas a cabo que demuestran que el cannabis presume de ciertas actividades como la interrupción de la angiogénesis, así como la migración en invasión de células tumorales. Además, se ha descubierto que el CBD aumenta la actividad citotóxica de agentes quimioterápicos como la temozolomida, carmustina y doxorubicina al interactuar con el receptor TRPV2 que, al igual que los receptores endocannabinoideos, también está acoplado a proteínas G. Hay constancia de que el CBD activa a TRPV1 y TRPV2.

Los resultados de una revisión, Kis, y otros, (2019), muestran que el cannabidiol exhibe una gran influencia en procesos cancerígenos como la migración, invasión y proliferación celular, así como en la inducción a la apoptosis. Llegaron a esa conclusión a través del artículo de Dariš, y otros, (2019)

Por otra parte, Likar & Nahler, (2017), en su revisión *“The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor”*, afirman que los cannabinoides presentan gran influencia en las células de glioma. Los cannabinoides interfieren en la progresión del tumor mediante la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis gracias a la activación de los receptores CB1 y CB2. Todo ello debido a que los cannabinoides inhiben la expresión de la metaloproteinasas de matriz (MMP), la cual entraña gran relación con la invasión tumoral.

Estos mismos autores, llegaron a la conclusión gracias al estudio clínico de Guzman, y otros, (2006), de que la administración de THC a 9 pacientes con glioblastoma multiforme consiguió reducir temporalmente

la proliferación del tumor en 3 de 5 pacientes a los que les fue administrado durante más de 10 días. Se recurrió a la administración de dichas sustancias debido a que el tratamiento estándar, cirugía y radioterapia, no había dado buen resultado. Por lo que se decidió realizar cirugía abriendo una cavidad intratumoral e instalando un catéter de infusión en dicha cavidad para administrar el THC.

Autores como Rodriguez-Almaraz, y otros, (2020), exponen el aumento de la supervivencia de pacientes con glioblastoma al administrar temozolomida junto con CBD y THC en proporciones iguales. La supervivencia de estos pacientes aumentó en un 83% mientras que, en los pacientes que fueron tratados con temozolomida y placebo, la supervivencia solo aumentó en un 44%.

En el artículo “Quantitative Analyses of Synergistic Responses between Cannabidiol and DNA-Damaging Agents on the Proliferation and Viability of Glioblastoma and Neural Progenitor Cells in Culture” se llevó a cabo un análisis cuantitativo en el cual se mostraba que el CBD reduce tanto la proliferación como la viabilidad en las células tumorales del glioblastoma. Además, también se descubrió que el CBD en combinación con agentes que dañan el ADN como temozolomida, carmustina o cisplatino, provocaba una respuesta antiproliferativa y destructiva, ambas aditivas. Por lo que la administración de CBD en conjunto con agentes quimioterápicos produce respuestas sinérgicas (Deng, y otros, 2017).

Otros estudios nos muestran como las semillas de cáñamo producían en las células de glioblastoma cambios significativos a dosis superiores a 25 μg /ml. Se podía observar que esta sustancia afecta a la viabilidad celular, así como a la capacidad de generar colonias. (Nigro, y otros, 2020)

Sahebjam, y otros, (2019), desde Florida, a través de uno de sus estudios, sugirieron que el cannabis medicinal es una alternativa para reducir y

aliviar los síntomas provocados por el glioblastoma y, además, los efectos secundarios provocados por la quimioterapia. Una encuesta realizada a 73 pacientes mostró que la mayoría afirmaban saber de la legalización de la marihuana en el estado de Florida. De esos 73, un total de 51 pacientes habían tenido en cuenta el uso medicinal del cannabis para paliar síntomas característicos de GBM. En esta misma encuesta, 24 pacientes confirmaron su uso una vez ya conocido su diagnóstico. Entre estos, un 46% afirmaba haberla consumido por recomendación del facultativo. A esto le sumamos que, la mayor parte de los pacientes afirmaron un uso diario de dicha sustancia. Según los encuestados, el cannabis tuvo gran éxito como analgésico, sin embargo, no dio gran resultado en la ayuda a conciliar el sueño. Por lo que, 20 de los 24 pacientes refirieron usar la marihuana medicinal con el fin de aliviar síntomas.

El tetrahidrocannabinol (THC) tiene alto potencial antiproliferativo en las células de glioblastoma. Concretamente en una de las líneas celulares denominada U251. En cambio, descubrieron que no solo dependía del aumento de la dosis de THC administrada, sino que la acción conjunta de tetrahidrocannabinol y cannabidiol (CBD) fue más efectiva y útil inhibiendo la invasividad de estas células. La efectividad de la combinación se debió a una disminución de la actividad de la vía de proteína cinasas ERK (Marcu , y otros, 2010).

El estudio de Travers & Litofsky, (2021) concluye que el cannabidiol (CBD) es un potente agente antitumoral a través de la investigación de Massi, y otros, (2004) que afirman que este cannabinoide inhibe el crecimiento de las células tumorales, así como activa e induce la apoptosis y el estrés oxidativo en células de glioma humano.

Siguiendo en la misma línea, la investigación llevada a cabo por Gross, y otros, (2021), corroboró el potencial antiproliferativo del CBD en células de glioma. Se administró extracto de CBD y CBD aislado en líneas celulares caninas, SBT3G y J3T3G; y en líneas celulares humanas,

U87MG y U373MG y se pudo comprobar que el CBD aislado era mucho más efectivo frente a su extracto, ya que la proliferación celular disminuyó considerablemente. Además, se produjo muerte celular en concentraciones de 7.5, 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$.

Estos mismos autores, también confirmaron que el CBD comprometía la actividad mitocondrial en concentraciones subcitotóxicas, ya que se veía disminuida la producción de ATP, pero sin llegar a provocar muerte celular y dependiendo de la dosis administrada.

Como ya sabemos, el glioblastoma tiene como tratamiento estándar agentes que dañan el ADN como la temozolomida o carmustina. Deng, y otros, (2017), llevaron a cabo una investigación en la cual se usaron tres líneas celulares de glioma humano (T98G, U251 y U87MG) y ratón (PDGF-GBM) a las que se administró CBD en diferentes dosis (3×10^{-5} μM y 3×10^{-2} μM). Tras tres días, se procedió a evaluar la proliferación y viabilidad celular y descubrieron que el cannabidiol inhibió la proliferación, así como redujo la viabilidad de las células tumorales. Al mismo tiempo, se evaluó la efectividad de agentes quimioterápicos como la temozolomida, carmustina y cisplatino. Se concluyó que dichos agentes son más efectivos en líneas celulares de glioma canino que en humano.

A consecuencia de dichos resultados, Deng, y otros, (2017), consideraron oportuno investigar el efecto que se produciría al administrar agentes quimioterápicos junto con cannabidiol en pacientes con GBM. Esto demostró que los agentes que dañan el ADN se volvían más efectivos en cuanto a la proliferación y viabilidad celular. Por lo que podría considerarse como complemento para el tratamiento estándar.

Debido a la alta resistencia del GBM a la quimioterapia y radioterapia, López-Valero, y otros, (2018), trataron de comprobar la efectividad del tetrahidrocannabinol (THC) como agente antitumoral administrando dicha sustancia, en tres dosis diferentes, dentro de la cavidad peritoneal

en xenoinjertos de tumores de células U87MG. Como resultado se obtuvo la inhibición del crecimiento tumoral. Además, la administración intraperitoneal de THC provocó autofagia y apoptosis. También se probó en xenoinjertos de tumores intracraneales obteniendo la misma respuesta y confirmando que esta vía de administración es de utilidad para atacar tumores situados dentro del parénquima cerebral. Como también lo es la vía oral combinando THC y CBD.

Estos mismos autores, López-Valero, y otros, (2018), a través de un análisis, obtuvieron resultados exitosos en lo que respecta a los cannabinoides como agentes anticancerígenos. En primer lugar, se administró CBD junto con (temozolomida) TMZ a xenoinjertos de la línea celular de GBM U87MG. Se pudo comprobar que el CBD provocó una disminución menor en el crecimiento del tumor que la TMZ, pero no aumentó la capacidad anticancerígena de dicho quimioterápico. Por el contrario, se observaron diferencias significativas cuando se administró CBD, en mayor proporción, y THC junto a TMZ. El THC aumentó y mejoró la actividad anticancerígena. En segundo lugar, se administró CBD, THC y TMZ en células iniciadoras de glioma (GIC), que son las causantes de las recaídas, obteniendo como resultado la inducción a la apoptosis e inhibiendo la formación neuroesferas de GIC.

Un ensayo clínico de fase I, llevado a cabo por Twelves, y otros, (2021), mostró que, en pacientes con GBM recurrente a los que se les había administrado nabiximol, un aerosol compuesto por tetrahidrocannabinol y cannabidiol, la supervivencia a un año había aumentado significativamente frente a pacientes que habían recibido placebo hasta durante 12 meses. Se pudo confirmar la seguridad y tolerabilidad de nabiximols por parte de los pacientes, una vez ajustada la dosis. La dosis máxima fue de 3 a 12 pulverizaciones al día.

Durante muchas investigaciones se ha podido corroborar la expresión del receptor CB2 en pacientes con GBM. De ahí que muchos investigadores

como Dall'Stella, y otros, (2019), estudiaran el potencial anticancerígeno del CBD en combinación con quimioterapia (vincristina, lomustina y procarbazona) y radiación. Se llevó a cabo en dos pacientes a los que se les administró una dosis de CBD comprendida entre 100 y 450 mg/día. Ambos respondieron exitosamente al tratamiento y se pudo comprobar como el CBD había mejorado la sintomatología y la calidad de vida de ambos pacientes. También se administró THC inhalado por lo que se pudo apreciar un aumento del apetito y una reducción de la fatiga, así como una mejora en el estado de ánimo. Por tanto, el efecto del THC no se consideró negativo.

Una revisión realizada por los autores Dumitru, y otros, (2018), expone a través de Marcu, y otros, (2010), que la muerte de células tumorales o apoptosis está desencadenada por el estrés oxidativo gracias a la combinación de cannabinoides. Además, también induce a un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), así como al agotamiento de glutatión GSH, lo que conlleva a la apoptosis celular.

(Peeri, y otros, 2021), a través de un ensayo clínico, concluyeron lo que anteriormente otros autores ya habían descubierto. El THC, administrado en diferentes dosis, resultó ser citotóxico en las líneas celulares de glioblastoma A172 y U87MG llegando a ocasionar la apoptosis celular. De hecho, se descubrió que era más efectivo en comparación con la doxorubicina incluso inhibiendo la migración e invasión de células cancerosas. Se pudo evidenciar que la administración de THC consiguió reducir la formación de colonias en la línea celular A172. Sin embargo, en la línea U87MG la formación de colonias se logró suprimir.

Otro estudio de investigación, Kolbe, y otros, (2021), comprobó la influencia del tetrahidrocannabinol en células tumorales de glioblastoma a través de la expresión y activación de un receptor cannabinoide secundario, GPR55. Se demostró que el THC, a una dosis de 5 μ M, redujo el número de células Ki67. En cambio, durante la investigación, descubrieron la acción antagonista del cannabidiol en dicho receptor, por

lo que el CBD no mostró ninguna alteración en lo que respecta a la reducción de células Ki-67 y, además, revirtió los efectos del THC.

Por otra parte, la administración de cannabinoides puede realizarse de varias formas, pero una manera peculiar es hacerlo a través de nanocápsulas. Aparicio-Blanco, y otros, (2019), en su estudio, administraron 2.5-5 mg/ml de CBD introducido en el núcleo oleoso de nanocápsulas de lípidos en células de glioblastoma humano U373MG. El CBD también se encontraba en la superficie de las nanocápsulas con el objetivo de llevar a cabo experimentos de absorción. Como resultado, obtuvieron que, como anteriormente hemos reflejado, el CBD redujo la viabilidad de las células de glioblastoma humano, pero dependiendo de la concentración de cannabidiol.

En 2004, se llevó a cabo un estudio de investigación sobre células de glioblastoma humano cultivadas e in vivo, que concluyó que la aplicación de cannabinoides inhibía la angiogénesis tumoral a través de la inhibición de la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto también ocurrió en la línea celular de glioma U373MG y en células cancerosas de una biopsia de GBM gracias a la intervención de los receptores cannabinoides CB1 y CB2. (Blázquez , y otros, 2004)

Otro estudio realizado en 2009, demostró que el tetrahidrocannabinol reducía el crecimiento tumoral hasta un 50% promoviendo la muerte celular por autofagia en xenoinjertos tumorales derivados de células U87MG de GBM, aumentando así la expresión de la proteína TRIB3 que sensibiliza a las células para sufrir apoptosis inducida. Otro dato importante que pudo apreciarse fue que, gracias a la administración de THC, se producía un fenómeno de estrés en el retículo endoplasmático de la célula cancerosa. Además, se comprobó que el estrés producido provocaba a posteriori la autofagia de dichas células. Por lo tanto, confirmaron la acción antitumoral de los cannabinoides. (Salazar , y otros, 2009)

Los resultados de un ensayo ejecutado en modelos murinos con gliomas implantados mostraron que la administración conjunta de THC y CBD, a una dosis de 10 $\mu\text{mol/L}$, frenaban la proliferación celular mientras que el tratamiento con radioterapia no mostró cambios significativos. Sin embargo, continuaron con dicha investigación intercalando radioterapia con la administración de cannabinoides obteniendo como resultado una reducción expresiva y muy considerada del tumor. Otro descubrimiento fue que los cannabinoides CBC y CBG ayudaban al THC en su acción. En definitiva, se pudo concluir el efecto potenciador de THC y CBD. (Scott, y otros, 2014)

(Nigro , y otros, 2020), tras llevar a cabo su estudio de investigación sobre las células de glioblastoma U87MG y las lignanamidas, un componente contenido en semillas de cáñamo, expresó que dicha sustancia exhibía un alto poder citotóxico sobre las células de glioblastoma, atacando a la invasión y migración celular. Además, se mostró que, gracias a las lignanamidas de cáñamo, las células U-87 no disponían de la capacidad para formar colonias. Otro dato positivo fue que las células no tumorigénicas no se vieron afectadas por la administración de dicha sustancia. Respecto al daño ocasionado en el ADN de las células, U-87 y no tumorigénicas, se pudo comprobar que la semilla de cáñamo solo ocasionó daño en las células de glioblastoma en dosis de 25-50 $\mu\text{g/ml}$.

Como anteriormente hemos reflejado, algunos de los cannabinoides de la planta “*Cannabis Sativa*” son el tetrahidrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD) y el cannabigerol (CBG). En 2021, se realizó un estudio de investigación para corroborar el potencial terapéutico del CBG en pacientes con GBM. El estudio consistió en la aplicación de CBG, CBD y THC en tumores resecados de glioblastoma con líneas celulares U87 y U373. Finalmente, se pudo concluir que el cannabigerol contiene un potencial similar al CBD y THC en lo que respecta a la reducción de la viabilidad celular. Además, resultó ser citotóxico en dosis de 25 μM en células de glioblastoma, así como indujo apoptosis al

igual que el resto de cannabinoides administrados. Por otro lado, se mostró que la combinación de CBD y CBG era más potente frente a la invasión celular pues la inhibía hasta casi un 50%. (Lah , y otros, 2021)

En lo que respecta a la motilidad y morfología celular, un estudio realizado en 2019 investigó el poder de los cannabinoides sobre ambas, tras su administración en distintas líneas celulares de glioblastoma multiforme: U87MG, LN229 y U138. Además, se incorporaron agonistas y antagonistas de los receptores CB1 y CB2. El estudio, finalmente demostró el influjo de los cannabinoides sobre la movilidad, la morfología y la estructura de actina de las células de GBM, dependiendo de la línea celular. Se pudo comprobar como los componentes de Cannabis sativa provocaban, dependiendo de la línea, un aumento o una disminución de la densidad de estructuras de actina, la cual se conoce que se ve implicada en la invasión tumoral. (Hohmann, y otros, 2019)

Sin embargo, estos mismos autores, en otro estudio de investigación realizado en 2019, afirmaron que los cannabinoides participan y afectan significativamente la invasión celular dependiendo de la línea celular y de los receptores específicos, pero, a su vez, no modulan la proliferación ni muerte celular, ya que no se observaron cambios reveladores en las líneas U138 y LN229 en la proporción de caspasa -3 y yoduro de propidio, ambos marcadores de necrosis y apoptosis. (Hohmann, y otros, 2019)

Por otro lado, existen dos genes supresores de tumores como lo son el TP53 y el PTEN. Ambos, cuando se encuentran alterados, generan resistencia a tratamientos como la quimioterapia. Autoras como Ellert-Miklaszewska, y otros, (2021), han investigado sobre la administración de cannabinoides y la apoptosis celular sin depender de ambos genes supresores. Pudieron concluir que, tras la administración de cannabinoides sintéticos en células de GBM, la viabilidad celular se había reducido en un 50% y, además, se produjeron cambios en la morfología. También pudo apreciarse que, tras 48 horas de la aplicación

de cannabinoides, la tasa de supervivencia de los astrocitos había reducido esencialmente. Otro punto a favor del tratamiento con cannabinoides es la disminución del potencial de membrana mitocondrial originando a su vez, la activación y, por consiguiente, la participación de la cascada de caspasa. Todo ello provocando la inducción a la apoptosis mediante la vía apoptótica mitocondrial.

(Volmar , y otros, 2021), en su ensayo clínico, puso de manifiesto la evidencia científica de la citotoxicidad del cannabidiol mediante el factor de transcripción RELA, un gran intermediario de los efectos medicinales del CBD que, al unirse con NFKB1, conforman un complejo denominado NFKB. Se pudo mostrar que el CBD alteraba aquellos genes que sustentan el glioblastoma multiforme a través de la creación de una isoforma de RELA exponiendo así la viabilidad de las células cancerosas. Por lo que una vez más, se confirmaría el potencial antitumorigénico del cannabidiol. Además, tras realizar dichos ensayos, también pudo confirmarse que el CBD indujo la muerte de células madre de GBM primarias humanas eficazmente mediante apoptosis, estrés del RE y autofagia y que, resultó ser terapéuticamente, mucho más eficiente que la temozolomida.

(Ivanov, y otros, 2017), llevaron a cabo un estudio para investigar la eficacia del tratamiento para el GBM basado en radiación gamma con cannabidiol. Estos autores, concluyeron que, el CBD dependiente de la dosis, aumentaba y potenciaba los efectos de la radiación, es decir, intervenía en procesos como la proliferación, señalización y muerte celular. La combinación de CBD y radiación gamma generó un aumento en los niveles de proteína p53, un tipo de supresor de tumores, ocasionando así la destrucción de la vía apoptótica mitocondrial. En cuanto a las vías de señalización, el CBD indujo apoptosis mediante MAPK p38 en algunas líneas celulares de glioblastoma (U87MG y U118MG). Un dato curioso que pudieron aportar era que el orden de administración del tratamiento alteraba el resultado pues la

administración tardía de CBD, es decir, tras administrar primero radiación gamma, provocaba una regulación negativa de la apoptosis.

Siguiendo la misma línea de tratamiento, otro ensayo clínico llevado a cabo en 2020 sobre células cultivadas de glioblastoma U87MG, confirmó la capacidad del CBD para promover o inducir la autofagia tras la administración de una dosis comprendida entre 5 y 20 μM y, la inducción del estrés oxidativo de dichas células con una concentración de CBD de 20 μM que, a su vez provocó un aumento en los niveles de la proteína BECLIN-1, la cual forma parte de la cascada autofágica. Otro descubrimiento fue el tratamiento conjunto de CBD, radiación y cloroquina que demostró que la combinación de CBD junto a la radiación gamma provocaba también una elevación de los niveles de BECLIN-1, así como un aumento del flujo autofágico. Sin embargo, al aplicar la triple terapia se pudo evidenciar un bloqueo del flujo, por lo que se pudo deducir un efecto negativo de la administración de la cloroquina. Finalmente, se aumentó la dosis de CBD (40 μM), demostrando así una citotoxicidad relevante para las células tumorales. (Ivanov, y otros, 2020)

(Seltzer, y otros, 2020), en su revisión, confirmaron el poder antitumorigénico que el CBD posee a gran escala hoy día. En ella afirman que dicha sustancia perteneciente de “Cannabis sativa” es exitosa y eficaz induciendo la muerte celular, inhibiendo la invasión y migración de células tumorales, y, como consecuencia directa, provoca una disminución en el tamaño del tumor, en su crecimiento y peso, y además aumenta la supervivencia e induce la regresión del tumor in vivo. Realiza dicha afirmación a través del estudio de (Torres , y otros, 2011)

Un ensayo clínico llevado a cabo en 88 pacientes, de los cuales 61 completaron las 12 semanas, y a los que se les administró cannabis medicinal en formato aceite en dos proporciones tales como: 1:1 THC 4,6 mg/ml y CBD 4,8 mg/ml; y 4:1 THC 15 mg/ml y CBD 3,8 mg/ml.

Dicho estudio reveló que la dosis fue bien tolerada por los pacientes salvo a 3 de ellos a los que la dosis se tuvo que reducir por referir efectos secundarios como temblores y alucinaciones. Otro dato descubierto fue que la enfermedad se había reducido en el 11% de participantes, mientras que en un 34% la enfermedad era estable. En cuanto a los efectos adversos, no se registraron episodios de psicosis sino sequedad de boca, mareos nocturnos y somnolencia. (Schloss, y otros, 2021).

5.2. El cannabis como agente antiemético y anticonvulsionante.

Tramèr, y otros, (2001), en su revisión sistemática, comprobaron la eficacia de los cannabinoides frente a los vómitos y náuseas inducidas por la quimioterapia. Se administraron nabilona (CBD+THC), dronabinol (THC) por vía oral y levonantradol por vía intramuscular a 1366 pacientes. De todos esos pacientes, del 38% al 90% preferían los cannabinoides. En cambio, del 3% al 46% preferían los antieméticos convencionales. Por tanto, hubo una diferencia significativa.

Otro estudio de, Sharkey, y otros, (2014), confirmó la efectividad de ambos cannabinoides frente a las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Dichos autores, a través de la investigación de Duran, y otros, (2010), comprendieron el papel de ambos cannabinoides al ser administrados de forma conjunta y en proporciones iguales en pacientes tratados con quimioterapia. Esto hizo ver que la mayoría de los pacientes no habían presentado emesis frente a aquellos a los que les había sido administrado un placebo.

Un análisis realizado por Allen, (2019), puso de manifiesto las reacciones adversas presentes en adultos con tumores primarios del SNC tras haber consumido dronabinol con el fin de paliar los vómitos inducidos por agentes quimioterápicos. Se informaron de efectos como somnolencia, afasia o cefalea. Sin embargo, otros participantes

informaron de una reducción y resolución triunfante de los síntomas ocasionados por la administración de quimioterapia.

Como bien sabemos, uno de los signos característicos de esta enfermedad son las convulsiones. Perucca, (2017), informó en su revisión, a través de numerosos estudios preclínicos, que el CBD posee un alto potencial anticonvulsivo ante aquellas convulsiones inducidas por fármacos o drogas en ratas y ratones. Sin embargo, esta actividad anticonvulsiva no se les atribuye a los receptores cannabinoides, aunque puede que esté mediada por la acción agonista del receptor CB1. Pero en su artículo, Perucca, habla, a través de Bialer (2017), que el antagonismo del receptor 55, también acoplado a proteína G, es un mecanismo mediador en la actividad anticonvulsiva del cannabidiol.

(Jones , y otros, 2010), en su estudio in vitro e in vivo, también confirmaron el potencial anticonvulsivo del CBD que redujo la gravedad y mortalidad de las convulsiones inducidas químicamente, todo en relación con la concentración de cannabidiol administrada. Además de, un potencial antiepiléptico relacionado con la actividad del receptor cannabinoide CB1.

Una investigación llevada a cabo en 2003, Wallace, y otros, (2003), demostró que el THC redujo las convulsiones en su totalidad. También se demostró que las convulsiones están mediadas por el sistema endocannabinoide. Sin embargo, el gran candidato seguía siendo el CBD debido a sus efectos no psicoactivos y a su enorme potencial anticonvulsivo. (Russo, 2018)

5.3. El cannabis como agente ansiolítico e hipnótico.

Por un lado, Sahebjam, y otros, (2019), exponen que muchos de los pacientes que respondieron a la encuesta realizada durante su estudio,

afirmaron que habían utilizado cannabis medicinal para aliviar síntomas tales como el insomnio o las náuseas obteniendo como resultado una mejoría de estos y, por consiguiente, una mejor calidad de vida.

En 2021, se llevó a cabo un estudio cruzado aleatorio en el que participaron 43 adultos a los que se les administró cannabidiol en aceite sublingual con el objetivo de confirmar el potencial ansiolítico del CBD. Se quería comprobar si tal efecto era certero o si se veía influenciado por la expectativa que se tiene hoy día sobre el CBD. Finalmente se pudo apreciar que la expectativa que se tiene sobre el CBD provocó algunas respuestas subjetivas por lo que se pudo evidenciar la influencia de la expectativa sobre la acción ansiolítica del cannabidiol. (Spinella, y otros, 2021)

Otro estudio, Shannon, y otros, (2019), demostró a través de una muestra de 72 pacientes con problemas de ansiedad e insomnio que, la administración de CBD, provocaba una mejoría siendo más duradero en el tiempo en los trastornos relacionados con la ansiedad. A esto podríamos añadir que el cannabidiol fue bien tolerado por los participantes y solo una minoría informó acerca de efectos adversos tales como, ojos secos.

6. DISCUSIÓN

En relación con el primer objetivo, **identificar los efectos antiemético y anticonvulsionante del cannabis**, no se encuentran discrepancias entre los autores tras haber realizado y concluido sus estudios. Todos coinciden en que la planta “*Cannabis Sativa*”, y por tanto sus componentes, los cannabinoides, poseen un alto potencial antiemético que ayuda a regular e incluso a suprimir los vómitos inducidos por agentes quimioterápicos. Se ha descubierto que pueden llegar a ser más efectivos y eficaces que la mayoría de antieméticos tradicionales. Sin embargo, autores como (Allen , 2019), informaron de efectos adversos adicionales tras el consumo de dronabinol, compuesto por tetrahidrocannabinol y cannabidiol. (Tramèr, y otros, 2001) (Sharkey, y otros, 2014)

Por otro lado, Russo, (2018), Jones, y otros, (2010) y Perucca, (2017), coincidieron, tras sus estudios, en el potencial anticonvulsivo que exhibe el cannabidiol mediante la acción de los receptores cannabinoides, concretamente el receptor CB1. Comprobaron que el CBD reducía la intensidad de las convulsiones. Sin embargo, Perucca, (2017), hacía alusión a aquellas convulsiones generadas por sustancias químicas. Por lo que, no se sabe con certeza si dicha sustancia sería efectiva frente a convulsiones provocadas por un tumor cerebral, aunque todo apunta a que sí, debido a la interferencia del sistema endocannabinoide.

Respecto al segundo objetivo, **determinar el efecto del cannabis en las células tumorales, así como la influencia de éste en el desarrollo y progresión del tumor**, encontramos resultados distintos entre autores y alguna discrepancia en cuanto al modelo de tratamiento del glioblastoma multiforme y las dosis administradas de cannabinoides. También en cuanto a la vía apoptótica.

Según autores como Pellati, y otros, (2018), Deng, y otros, (2017), López-Valero, y otros, (2018), Dall’Stella, y otros, (2019), debido a la alta resistencia del glioblastoma multiforme a la quimioterapia y radiación, llevaron a cabo una serie de estudios en busca de un modelo de tratamiento alternativo y más

efectivo. Todos coincidieron en que la combinación compuesta por agentes que dañan el ADN y CBD resultaba cumplir con sus requisitos y pudieron comprobar como este cannabinoide potenciaba la actividad citotóxica. En cambio, López-Valero, y otros, (2018), mostraron el potencial del THC al combinarlo con CBD y temozolomida. Se pudieron observar mejores efectos anticancerígenos gracias a la incorporación del tetrahidrocannabinol en el tratamiento. Otro autor que se sumó fue Rodríguez-Almaraz, y otros, (2020). En cambio, Marcu, y otros, (2010), concluyeron que la combinación formada por THC y CBD sin agentes quimioterápicos resultaba ser una terapia exitosa en lo que respecta a la invasión de células tumorales. Algo con lo que, Scott, y otros, (2014) no estaban de acuerdo, ya que, para ellos, el THC en combinación con el CBD producían un efecto potenciador de la radioterapia. No obstante, Volmar, y otros, (2021), descubrieron que, administrando CBD, se obtuvieron mejores resultados que con la propia TMZ, en lo que respecta a la apoptosis celular.

Otro tipo de tratamiento del GBM es la radiación gamma, por lo que Ivanov, y otros, (2017), pudieron comprobar la eficacia de los cannabinoides como potenciadores de dicha radiación, pero, siempre dependiendo de la dosis, como la mayoría de autores refieren, y del orden de administración. Además, dicha combinación generaba un aumento de un supresor tumoral, p53, ocasionando así apoptosis de las células tumorales. También producía un aumento en los niveles de la proteína BECLIN-1, dando lugar al mismo fin, la apoptosis.

Los autores coinciden en que cannabinoides como el cannabidiol, tetrahidrocannabinol y cannabigerol, exhiben un exitoso potencial antitumorigénico, ya que dichas sustancias interfieren en procesos como la proliferación, migración o muerte celular. Sin embargo, algunos de ellos muestran o dan a conocer el medio por el cual estos cannabinoides actúan de tal manera. Y siempre, dependiendo de la dosis administrada. En el caso de Likar & Nahler, (2017), es el cannabidiol quien, bloqueando la acción de la metaloproteínasa consigue que el tumor no invada nuevos tejidos y órganos. Marcu, y otros, (2010), en su artículo, hablaban de un descenso de una vía de proteínas cinasas.

Haciendo referencia a orgánulos celulares, encontramos a Gross, y otros, (2021), quienes descubrieron que la generación de ATP se veía disminuida una vez que

se les aplicaba CBD debido a la inactividad mitocondrial. En cambio, Dumitru, y otros, (2018), afirmaron la oxidación del RE de las células tumorales, así como el decaimiento de glutatión GSH contenido en las células, provocando así su muerte. A esto, también se sumaban Salazar, y otros, (2009), pero, además, informaron de una proteína sensibilizadora, TRIB3, para sufrir apoptosis, la cual se veía aumentada tras la aplicación de THC. Ellert-Miklaszewska, y otros, (2021), afirmó que, tras la administración de CBD, el potencial de membrana mitocondrial se veía disminuido causando la intervención de la cascada caspasa, la cual inducía la apoptosis de las células cancerosas a través de una nueva vía, la apoptótica mitocondrial. Volmar, y otros, (2021), también secundaron el estrés oxidativo del RE, pero al mismo tiempo, mencionaron un factor de transcripción (RELA) a través del cual se hacen posibles los efectos terapéuticos del cannabidiol. Gracias a una isoforma de RELA, la invasión de células tumorales se hace inviable.

Si seguimos hablando de proteínas, Hohmann, y otros, (2019), afirmaron que la invasión de las células tumorales se veía mediada por el aumento o la disminución de una proteína vinculada a la invasividad, la actina. Otra proteína llamada BECLIN-1, se observaba aumentada tras la administración de CBD. Fue descubierto por Ivanov, y otros, (2020), y se pudo evidenciar la activación de la cascada autofágica y, por consiguiente, la inducción de la apoptosis y autofagia. Por el contrario, Kolbe, y otros, (2021), afirmaron que el THC era eficaz gracias a la activación de un receptor cannabinoide secundario denominado GPR55, ya que éste redujo el número de células reguladoras de la proliferación celular. Blázquez, y otros, (2004), expusieron que, al aplicar cannabinoides, la vía de crecimiento endotelial vascular era inhibida y, como resultado de ello, se inhibía la angiogénesis y el crecimiento tumoral. Todo ello gracias a la intervención de los receptores CB1 y CB2.

Por otra parte, queda reflejado que, dependiendo de las dosis y concentraciones alcanzadas de cannabinoides, los autores citados anteriormente afirman su efecto terapéutico. Nigro, y otros, (2020), mostraron incluso, el potencial citotóxico de las semillas de cáñamo y las lignanamidas. Y, Aparicio-Blanco, y otros, (2019), lo volvieron a hacer con el CBD, pero, esta vez, contenido en nanocápsulas de

lípidos. Otro cannabinoide que presume citotoxicidad, al igual que el CBD y THC, es el CBG o cannabigerol, que fue descubierto por Lah, y otros, (2021). Además, se demostró que era más eficaz en combinación con el cannabidiol.

Para comprender el comportamiento de estos tumores, es necesario ser consciente de su capacidad para generar colonias celulares. Peeri, y otros, (2021), concluyó que la administración de cannabinoides, concretamente THC, lograba erradicar la formación de colonias en algunas líneas celulares de glioblastoma.

En definitiva, los cannabinoides como THC, CBD y CBG poseen grandes efectos medicinales para tratar y paliar aquellos síntomas y daños ocasionados por el GBM. Sin embargo, Hohmann, y otros, (2019), consideran que, la actuación de dichas sustancias, se ve influenciada por la línea celular de glioblastoma y los receptores específicos. Para ellos, se trata de una cuestión característica.

Si nos centramos en el tercer objetivo, **identificar los efectos ansiolítico e hipnótico del cannabis**, es posible atribuir dichos efectos a esta planta milenaria. Shannon, y otros, (2019), demostraron que el consumo de CBD con el objetivo de paliar o mejorar el trastorno de ansiedad resultó ser beneficioso. Algo con lo que estaban de acuerdo Sahebjam, y otros, (2019), que comprobaron que al tomar CBD los síntomas de insomnio remitían aumentando y mejorando así la calidad de vida. En cambio, Spinella, y otros, (2021), relacionaron el efecto ansiolítico del cannabidiol con la sugestión y la expectativa del consumidor. Por lo que no pudieron mostrar tal efecto.

Acerca del cuarto objetivo, **analizar la existencia de posibles riesgos en el uso del cannabis terapéutico**, podemos asegurar que el consumo de dicha sustancia no entraña riesgos graves a nuestra salud. Se ha podido demostrar que la administración de componentes derivados de “Cannabis sativa”, con fines terapéuticos, provoca efectos adversos como: sequedad de boca o xerostomía,

ojos secos, temblores, alucinaciones, cefalea y afasia. Schloss, y otros, (2021), Shannon, y otros, (2019), Allen (2019).

Es de vital importancia investigar más a fondo sobre el uso terapéutico del cannabis medicinal, ya que, según numerosos estudios, contiene un alto potencial anticancerígeno y paliativo en aquellos pacientes diagnosticados de glioblastoma multiforme, así como en otro tipo de tumores malignos. (Nigro, y otros, 2021)

7. CONCLUSIONES

Después de haber llevado a cabo esta revisión bibliográfica, hemos podido determinar la aceptación de la planta “*Cannabis Sativa*” en el ámbito terapéutico. Además de haber identificado sus escasos efectos adversos. Nos ha resultado sorprendente que, una planta cultivada y obtenida de la propia tierra, exhiba tantas propiedades beneficiosas para la salud y sea capaz de combatir enfermedades como el cáncer, esclerosis múltiple, parkinson, alzheimer, entre otras, que son afecciones habituales en nuestra sociedad y en las que la calidad de vida de quienes las padecen se aprecia alterada notablemente. Además, se considera un antiemético ideal y muy eficaz para aliviar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia, actualmente el tratamiento estándar para erradicar las enfermedades cancerígenas, gracias a la intervención del sistema endocannabinoide.

Hoy en día, la mayor parte de la población mundial conoce dicha planta y sus múltiples usos. Sin embargo, desde épocas remotas se ha vivido una gran controversia acerca del empleo de la marihuana medicinal, mitos y tópicos que han conseguido criminalizarla hasta el punto de ser considerada una sustancia ilegal y perjudicial en la mayoría de países. Es por ello que, parte de la sociedad se opone a aceptar tratamientos basados en componentes específicos del cannabis como los cannabinoides.

Si bien es cierto que el tetrahidrocannabinol (THC) es una sustancia que, actualmente se considera que produce efectos secundarios en aquellas personas que lo consumen. Sin embargo, es evidente que, gracias a dicha sustancia, las líneas celulares del glioblastoma multiforme son destruidas e incapacitadas.

Como ya sabemos, el cannabis genera ciertos efectos adversos. No obstante, en comparación con aquellos provocados por los tratamientos anticancerígenos actuales como la quimioterapia, no resultan perjudiciales para la salud y son mínimos. A pesar de ello, los cannabinoides poseen una gran importancia en el tratamiento en combinación con agentes quimioterápicos ocasionando graves daños en las células tumorales sin producir efectos graves para la salud.

Es evidente que “Cannabis Sativa” exhibe mecanismos antitumorales de gran relevancia al mismo tiempo que exhibe su gran potencial terapéutico frente a enfermedades demoledoras como lo es el cáncer actualmente. Además, se han podido identificar aquellos mecanismos a través de los cuales los cannabinoides actúan sobre las células tumorales obteniendo grandes avances y resultados comprometedores. En cambio, resulta necesario llevar a cabo investigaciones sobre el poder medicinal de esta planta, así como la dosis y concentraciones adecuadas para que en un futuro pueda presentarse como una opción de tratamiento en múltiples enfermedades.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado . (2021, 10 de noviembre). *Código Penal y legislación complementaria*. Ministerio de Justicia y Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado. Obtenido de file:///C:/Users/crist/Downloads/BOE-038_Codigo_Penal_y_legislacion_complementaria.pdf
- Allen , D. (2019). Dronabinol Therapy Central nervous system adverse events in adults with primary brain tumors. *CLINICAL JOURNAL OF ONCOLOGY NURSING*, 23-26. doi:<https://doi.org/10.1188/19.cjon.23-26>
- Ángeles López, G. E., Brindis , F., Niizawa, S., & Ventura Martínez , R. (2014). Cannabis sativa L., una planta singular. *SciELO*, 55-64.
- Aparicio-Blanco, J., Sebastián, V., Benoit, J., & Torres-Suárez, A. (2019). Lipid nanocapsules decorated and loaded with cannabidiol as targeted prolonged release carriers for glioma therapy: In vitro screening of critical parameters. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 126-137. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.11.020>
- Bialer, M., Johannessen, S., Levy, R., Perucca, E., Tomson, T., & White, H. (2017). Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Official Journal of the International League Against Epilepsy*, 181-221. doi:<https://doi.org/10.1111/epi.13634>
- Bifulco , M., Laezza , C., Pisanti , S., & Gazzerro, P. (2006). Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. *British Journal of Pharmacology*, 123-135. doi:<https://dx.doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0706632>
- Blázquez , C., González-Feria , L., Álvarez , L., Haro , A., Llanos Casanova , M., & Guzmán , M. (2004). Cannabinoids Inhibit the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Gliomas. *American Association for Cancer Research*, 5617-5623. doi:<https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3927>
- Dall´Stella, P., Docema , M. L., Maldaun , M. C., Feher , O., & Lancellotti, C. P. (2019). Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. *Frontiers in Oncology*, 1-7. doi:<https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00643>
- Dariš, B., Tancer Verboten, M., Knez, Ž., & Ferk, P. (2019). Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *BOSNIAN JOURNAL OF*

BASIC MEDICAL SCIENCES, 14-23.
doi:<http://dx.doi.org/10.17305/bjbms.2018.3532>

- Dubinski, D., Hattingen , E., Senft, C., Seifert , V., Peters , K., Reiss, Y., . . . Plate , K. (2019). Controversial roles for dexamethasone in glioblastoma – Opportunities for novel vascular targeting therapies. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 1460-1468. doi:<https://doi.org/10.1177/0271678X19859847>
- Dumitru , C., Sandalcioğlu , I. E., & Karsak , M. (2018). Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. *Frontiers in Molecular Neuroscience* , 1-7. doi:<https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00159>
- Duran , M., Pérez , E., Abanades , S., Vidal , X., Saura , C., Majem , M., . . . Capellà, D. (2010). Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 656-663. doi:DOI:10.1111/j.1365-2125.2010.03743.x
- El Consejo de la Unión Europea . (2004, 25 de octubre). *DECISIÓN MARCO 2004/757/JAI DEL CONSEJO de 25 de octubre de 2004 relativa al establecimiento de disposiciones mínimas de los elementos constitutivos de delitos y las penas aplicables en el ámbito del tráfico ilícito de drogas*. Diario Oficial de la Unión Europea . Obtenido de <https://www.boe.es/doue/2004/335/L00008-00011.pdf>
- Ellert-Miklaszewska, A., Ciechomska, I. A., & Kaminska , B. (2021). Synthetic Cannabinoids Induce Autophagy and Mitochondrial Apoptotic Pathways in Human Glioblastoma Cells Independently of Deficiency in TP53 or PTEN Tumor Suppressors. *MDPI*, 1-20. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13030419>
- Fisher, J., & Adamson , D. (2021). Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant. *MDPI*, 1-13. doi:<https://doi.org/10.3390/biomedicines9030324>
- Guzman , M., Duarte , M., Blázquez , C., Ravina , J., Rosa , M., Galve-Roperh, I., . . . González-Feria, L. (2006). A pilot clinical study of D9 tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *British Journal Of Cancer*, 197-203. doi:doi:10.1038/sj.bjc.6603236
- Hermanson , D., & Marnett , L. (2012). Cannabinoids, Endocannabinoids and Cancer. *National Institutes of Health*, 599-612. doi:<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs10555-011-9318-8>
- Hohmann , T., Feese, K., Ghadban , C., Dehghani , F., & Grabiec, U. (2019). On the influence of cannabinoids on cell morphology and motility of glioblastoma cells. *PLOS ONE*, 1-18. doi:<https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0212037>
- Hohmann, T., Feese , K., Greither, T., Ghadban , C., Jäger, V., Dehghani, F., & Grabiec , U. (2019). Synthetic Cannabinoids Influence the Invasion of Glioblastoma Cell

- Lines in a Cell- and Receptor-Dependent Manner. *MDPI*, 1-20.
doi:<https://dx.doi.org/10.3390%2Fcancers11020161>
- Ivanov , V., Grabham , P., Wu, C.-C., & Hei, T. (2020). Inhibition of autophagic flux differently modulates cannabidiol induced death in 2D and 3D glioblastoma cell cultures. *SCIENTIFIC REPORTS*, 1-17. doi:<https://doi.org/10.1038/s41598-020-59468-4>
- Ivanov , V., Wu , J., & Hei, T. (2017). Regulation of human glioblastoma cell death by combined treatment of cannabidiol, γ -radiation and small molecule inhibitors of cell signaling pathways. *Oncotarget*, 74068-74095.
doi:<https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.18240>
- Jones , N., Hill, A., Smith , I., Bevan , S., Williams , C., Whalley , B., & Stephens , G. (2010). Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS*, 569-577.
doi:<https://dx.doi.org/10.1124/jpet.109.159145>
- Kolbe, M. R., Hohmann, T., Hohmann, U., Ghadban, C., Mackie , K., Zöller, C., . . . Dehghani, F. (2021). THC Reduces Ki67-Immunoreactive Cells Derived from Human Primary Glioblastoma in a GPR55-Dependent Manner. *MDPI*, 1-21.
doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13051064>
- Lah , T., Novak , M., Pena Almidon , M., Marinelli , O., Žvar Baškovic, B., Majc , B., . . . Nabissi, M. (2021). Cannabigerol Is a Potential Therapeutic Agent in a Novel Combined Therapy for Glioblastoma. *MDPI*, 1-21.
doi:<https://doi.org/10.3390/cells10020340>
- López-Valero , I., Saiz-Ladera, C., Torres , S., Hernández-Tiedra, S., García-Taboada , E., Rodríguez-Fornés, F., . . . Velasco , G. (2018). Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide. *Biochemical Pharmacology*, 266-274. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.09.007>
- López-Valero , I., Torres , S., Salazar-Roa , M., García-Taboada, E., Hernández-Tiedra , S., Guzmán , M., . . . Lorente , M. (2018). Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma. *Biochemical Pharmacology*, 275-284. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.023>
- Marcu , J., Christian, R., Lau , D., Zielinski , A., Horowitz, M., Lee, J., . . . McAllister , S. (2010). Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *National Institutes Of Health*, 180-189. doi:[doi:10.1158/1535-7163.MCT-09-0407](https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0407)
- Massi, P., Vaccani , A., Ceruti , S., Colombo , A., Abbracchio, M., & Parolaro , D. (2004). Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on

- Human Glioma Cell Lines. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 838-845. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.103.061002>
- Nigro , E., Crescente , G., Formato , M., Pecoraro , M. T., Mallardo , M., Piccolella , S., . . . Pacifico , S. (2020). Hempseed Lignanamides Rich-Fraction: Chemical Investigation and Cytotoxicity towards U-87 Glioblastoma Cells. *Molecules*, 1-25. doi:<http://dx.doi.org/10.3390/molecules25051049>
- Peeri, H., Shalev , N., Vinayaka, A., Nizar , R., Kazimirsky, G., Namdar, D., . . . Koltai, H. (2021). Specific Compositions of Cannabis sativa Compounds Have Cytotoxic Activity and Inhibit Motility and Colony Formation of Human Glioblastoma Cells In Vitro. *MDPI*, 1-22. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers13071720>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 1-15. doi:<https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Perucca , E. (2017). Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *Journal of Epilepsy Research*, 61-76. doi:<https://dx.doi.org/10.14581%2Fjer.17012>
- Rodriguez-Almaraz, J.-E., Chang, S., Clarke , J., Oberheim-Bush, N., Taylor, J., Buerki , R., . . . Butowski, N. (2020). A systematic review and meta-analysis examining the effects of cannabis and its derivatives in adults with malignant CNS tumors. *Neuro-Oncology Practice*, 376-383. doi:[doi:10.1093/nop/npaa013](https://doi.org/10.1093/nop/npaa013)
- Russo, E. (2018). Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. *Frontiers in Integrative Neuroscience* , 1-11. doi:<https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00051>
- Salazar , M., Carracedo , A., Salanueva , Í., Hernández-Tiedra, S., Lorente , M., Egia , A., . . . Velasco , G. (2009). Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 1359-1372. doi:<https://doi.org/10.1172/JCI37948>
- Scott , K., Dalglish, A., & Liu , W. (2014). The Combination of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model. *American Association for Cancer Research*, 2955-2967. doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-14-0402>
- Seltzer , E., Watters, A., Mackenzie , D., Granat , L., & Zhang , D. (2020). Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. *MDPI*, 1-26. doi:<https://doi.org/10.3390/cancers12113203>

- Shannon , S., Lewis , N., Lee, H., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. *The Permanente Journal*, 1-5.
doi:<https://doi.org/10.7812/TPP/18-041>
- Spinella , T., Stewart, S., Naugler , J., Yakovenko , I., & Barrett, S. (2021). Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology*, 1965-1977.
doi:<https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00213-021-05823-w>
- Torres , S., Lorente , M., Rodríguez-Fornés, F., Hernández-Tiedra, S., Salazar , M., García-Taboada, E., . . . Velasco, G. (2011). A Combined Preclinical Therapy of Cannabinoids and Temozolomide against Glioma. *Amercan Association for Cncer Research*, 90-103. doi:<https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-10-0688>
- Tramèr, M., Carroll, D., Campbell, F., Moore , R., M Reynolds , D., & McQuay, H. (2001). Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *British Medical Journal*, 1-6.
doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.323.7303.16>
- Twelves , C., Sabel , M., Checketts , D., Miller , S., Tayo , B., Jove , M., . . . Short , S. (2021). A phase 1b randomised, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. *British Journal of Cancer* , 1379-1387.
doi:<https://doi.org/10.1038/s41416-021-01259-3>
- Volmar , M., Cheng, J., Alenezi, H., Richter, S., Haug, A., Hassan , Z., . . . Glass, R. (2021). Cannabidiol converts NF- κ B into a tumor suppressor in glioblastoma with defined antioxidative properties. *Neuro-Oncology*, 1898-1910.
doi:<https://dx.doi.org/10.1093%2Fneuonc%2Fnoab095>
- Wu , X., Han , L., Zhang , X., Li , L., Jiang , C., Qiu, Y., . . . Fu , J. (2011). Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. *Journal of Neurochemistry*, 842-849. doi:<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07625.x>

9. ANEXOS

9.1. Anexo 1.

Anexo 1. Tabla de evaluación de artículos.

BASE DE DATOS	TÍTULO Y AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	GUÍA CASPE	PUNTUACIÓN	IDIOMA
	<i>Cannabis sativa</i> L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. <i>Pellati, y otros, (2018)</i>	Revisión	Revisión	7/10	Inglés
	Cannabidiol—from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. <i>Kis, y otros, (2019)</i>	Revisión	Revisión	7/10	Inglés

PUBMED	The use of cannabis in supportive care and treatment of brain tumor. <i>Likar & Nahler, (2017)</i>	Revisión	Revisión	8/10	Inglés
	A systematic review and meta-analysis examining the effects of cannabis and its derivatives in adults with malignant CNS tumors. <i>Rodriguez-Almaraz, y otros, (2020)</i>	Revisión	Revisión	9/10	Inglés
	Cancer Initiation, Progression and Resistance: Are Phytocannabinoids from <i>Cannabis sativa</i> L. Promising Compounds? <i>Nigro, y otros, (2021)</i>	Revisión	Revisión	7/10	Inglés

	Cannabigerol Is a Potential Therapeutic Agent in a Novel Combined Therapy for Glioblastoma. <i>Lah, y otros, (2021)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	Medical Cannabis Use in Glioma Patients Treated at a Comprehensive Cancer Center in Florida. <i>Sahebjam, y otros, (2019)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. <i>Sharkey, y otros, (2014)</i>	Revisión	Revisión	7/10	Inglés

	A Phase 2 Randomised Clinical Trial Assessing the Tolerability of Two Different Ratios of Medicinal Cannabis in Patients With High Grade Gliomas. <i>Schloss, y otros, (2021)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	11/11	Inglés
	Cannabidiol Induces Apoptosis and Perturbs Mitochondrial Function in Human and Canine Glioma Cells. <i>Gross, y otros, (2021)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	11/11	Inglés
	Quantitative Analyses of Synergistic				

	Responses between Cannabidiol and DNA-Damaging Agents on the Proliferation and Viability of Glioblastoma and Neural Progenitor Cells in Culture. <i>Deng, y otros, (2017)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. <i>Jones, y otros, (2010)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés
	Cannabis Therapeutics and the Future of Neurology. <i>Russo (2018)</i>	Revisión	Revisión	8/10	Inglés

	On the influence of cannabinoids on cell morphology and motility of glioblastoma cells. <i>Hohmann, y otros, (2019)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	Synthetic Cannabinoids Influence the Invasion of Glioblastoma Cell Lines in a Cell- and Receptor-Dependent Manner. <i>Hohmann, y otros, (2019)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés
	Synthetic Cannabinoids Induce Autophagy and Mitochondrial Apoptotic Pathways in Human Glioblastoma Cells Independently of Deficiency in <i>TP53</i> or <i>PTEN</i> Tumor Suppressors. <i>Ellert-Miklaszewska, y otros,</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés

	(2021)				
	Cannabidiol converts NF- κ B into a tumor suppressor in glioblastoma with defined antioxidative properties. <i>Volmar, y otros, (2021)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	Inhibition of autophagic flux differently modulates cannabidiol-induced death in 2D and 3D glioblastoma cell cultures. <i>Ivanov, y otros, (2020)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés
	Regulation of human glioblastoma cell				

	death by combined treatment of cannabidiol, γ -radiation and small molecule inhibitors of cell signaling pathways. <i>Ivanov, y otros, (2017)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	Daily Lifestyle Modifications to Improve Quality of Life and Survival in Glioblastoma: A Review. <i>Travers & Litofsky (2021)</i>	Revisión	Revisión	7/10	Inglés
	Optimization of a preclinical therapy of cannabinoids in combination with temozolomide against glioma. <i>López-Valero, y otros, (2018)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés

WOS	Targeting Glioma Initiating Cells with A combined therapy of cannabinoids and temozolomide. <i>López-Valero, y otros, (2018)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés
	Specific Compositions of <i>Cannabis sativa</i> Compounds Have Cytotoxic Activity and Inhibit Motility and Colony Formation of Human Glioblastoma Cells In Vitro. <i>Peeri, y otros, (2021)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	THC Reduces Ki67-Immunoreactive Cells Derived from Human Primary Glioblastoma in a GPR55-Dependent Manner. <i>Kolbe, y otros, (2021)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	Cannabidiol (CBD) as a Promising Anti-Cancer Drug. <i>Seltzer, y otros, (2020)</i>	Revisión	Revisión	8/10	Inglés

SCOPUS	Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? <i>Perucca, (2017)</i>	Revisión	Revisión	8/10	Inglés
	A phase 1b randomized, placebo-controlled trial of nabiximols cannabinoid oromucosal spray with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma. <i>Twelves, y otros, (2021)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	10/11	Inglés
	Case Report: Clinical Outcome and Image Response of Two Patients With Secondary High-Grade Glioma Treated With Chemoradiation, PCV, and Cannabidiol. <i>Dall'Stella, y otros, (2019)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	11/11	Inglés

	Cannabinoids in Glioblastoma Therapy: New Applications for Old Drugs. <i>Dumitru, y otros, (2018)</i>	Revisión	Revisión	8/10	Inglés
CINAHL	Dronabinol Therapy Central nervous system adverse events in adults with primary brain tumors. <i>Allen (2019)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
BÚSQUEDA SECUNDARIA O INVERSA	Lipid nanocapsules decorated and loaded with cannabidiol as targeted prolonged release carriers for glioma therapy: <i>In vitro</i> screening of critical parameters. <i>Aparicio-Blanco, y otros, (2019)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	Cannabinoids Inhibit the Vascular Endothelial Growth Factor Pathway in Gliomas. <i>Blázquez, y otros, (2004)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés

	Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. <i>Salazar, y otros, (2009)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	The Combination of Cannabidiol and Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Enhances the Anticancer Effects of Radiation in an Orthotopic Murine Glioma Model. <i>Scott, y otros, (2014)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	8/10	Inglés
	Alteration of endocannabinoid system in human gliomas. <i>Wu, y otros, (2011)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	9/10	Inglés
	Cannabinoids, Endocannabinoids and				

	Cancer. <i>Hermanson & Marnett, (2012)</i>	Revisión	Revisión	10/10	Inglés
	Hempseed Lignanamides Rich-Fraction: Chemical Investigation and Cytotoxicity towards U-87 Glioblastoma Cells. <i>Nigro, y otros, (2020)</i>	Estudio descriptivo	Estudio descriptivo	10/10	Inglés
	Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. <i>Tramèr, y otros, (2001)</i>	Revisión	Revisión	9/10	Inglés
	Cannabidiol in Anxiety and Sleep: A Large Case Series. <i>Shannon, y otros, (2019)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	10/11	Inglés
	Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in				

	healthy adults: a randomized crossover study. <i>Spinella, y otros, (2021)</i>	Ensayo clínico	Ensayo clínico	10/11	Inglés
--	--	----------------	----------------	-------	--------

Fuente: Elaboración propia.