



Revista Iberoamericana de Psicología y Salud

ISSN: 2171-2069

rips@usc.es

Sociedad Universitaria de Investigación en
Psicología y Salud
España

Martín Banderas, Lucía; Durán Lobato, Matilde; Holgado, María Ángeles; Álvarez Fuentes, Josefa;
Fernández Arévalo, Mercedes

INTERÉS TERAPÉUTICO DE CANNABINOIDES: ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO EN PUBMED,
SCOPUS Y WEB OF SCIENCE

Revista Iberoamericana de Psicología y Salud, vol. 4, núm. 2, julio, 2013, pp. 17-30
Sociedad Universitaria de Investigación en Psicología y Salud
A Coruña, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=245128059003>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

INTERÉS TERAPÉUTICO DE CANNABINOIDES: ANÁLISIS BIBLIOMÉTRICO EN PUBMED, SCOPUS Y WEB OF SCIENCE

Lucía Martín-Banderas, Matilde Durán-Lobato, María Ángeles Holgado, Josefa
Álvarez- Fuentes, y Mercedes Fernández-Arévalo

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia,
Universidad de Sevilla (España).

(Recibido 18 de febrero 2013; revisado 23 abril de 2013; aceptado 26 de abril de 2013)

Abstract

This work analyses the scientific research worldwide on the therapeutic use of cannabinoids in various diseases, as well as the application of nanotechnology to the development of novel delivery systems for these drugs. For this purpose, three databases commonly used in the Health Science field; PubMed, Scopus and Web of Science (WoS), are studied comparatively. Results clearly show a growing interest on these molecules and their numerous therapeutic applications. The output from the three databases on the item *cannabinoids* is compared as well as its association with the item *therapeutic*. As it can be seen, Scopus and WoS show similar trends, despite the number of documents indexed in Scopus for the period 2007-2012 being lower than in the case of WoS. Nevertheless, PubMed shows a completely differing trend. Regarding the application of nanotechnology to the development of novel delivery systems for these drugs in the form of nano- and micro- spheres and particles, substantial differences are found. Scopus does not differentiate between the results for the items *nanotechnology* and *microspheres*, while Scopus and WoS provide the higher number of results for the association of *nanoparticles* + *cannabinoids*, with a total number of 10 research papers, 40% of which are Spanish.

Keywords: cannabinoids; therapeutic interest; nanotechnology; nanoparticles; development.

Resumen

En este trabajo se ha analizado la actividad científica mundial sobre la aplicación terapéutica de cannabinoides en diferentes patologías, así como la posible aplicación de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos sistemas de administración para este tipo de fármacos. Para ello, se han utilizado tres bases de datos habituales en Ciencias de la Salud: PubMed, Scopus y Web of Science (WoS). Los resultados del análisis muestran claramente un interés creciente en estas moléculas y sus posibles aplicaciones terapéuticas. El análisis se ha hecho comparando los resultados para el ítem *cannabinoids* en las tres bases de datos y su asociación con *therapeutic*. Como se muestra en el trabajo, para Scopus y WoS se obtienen tendencias similares aunque el número de documentos recogidos en Scopus entre 2007-2012 es menor que en WOS. Por el contrario, PubMed muestra una tendencia totalmente discordante. Respecto a la aplicación de la nanotecnología en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de estos fármacos, Scopus no diferencia los resultados para los ítems *nanotechnology* y *microspheres*. Para la asociación *nanoparticles* + *cannabinoids*, Scopus y WoS es la que vuelca más resultados, con un total de 10 artículos de investigación, siendo el 40% de ellos españoles.

Palabras clave: cannabinoides; interés terapéutico; nanotecnología; nanopartículas; evolución.

Correspondencia: Lucía Martín-Banderas, Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla, Calle Prof. García González, 2, 41012 Sevilla, España. Correo electrónico: luciamartin@us.es

Introducción

Desde el inicio del consumo de cannabis, hace más de 5.000 años, éste se ha asociado a efectos psicoactivos como euforia, sedación y relajación; efectos analgésicos o de estimulación del apetito. Gracias al descubrimiento de sus receptores CB1 y CB2, hoy en día se conocen además sus efectos sobre la actividad muscular, efectos cardiovasculares, neuroendocrinos, inmunomoduladores y antiproliferativos, entre otros (Lambert y Fowler, 2005).

El conocimiento de las relaciones existentes entre la estructura y la actividad de los cannabinoides ha permitido el diseño de compuestos análogos que han sido de gran utilidad en el estudio farmacológico y fisiológico de estas sustancias. En unos casos, se ha modificado el marcado carácter hidrofóbico de los cannabinoides para aumentar su solubilidad en agua. Otras veces, se ha aumentado la afinidad por su receptor. Además, las sucesivas modificaciones de su estructura han permitido la preparación de derivados relacionados con alguna de las acciones atribuidas a estos compuestos, evitando las relativas a sus efectos psicotrópicos (Vega, 2005). El estudio de estos activos cannabinoides como nuevas familias de compuestos terapéuticos representa un objetivo fundamental de la investigación farmacológica y clínica (Holgado et al., 2010).

Sin embargo, a pesar del prometedor potencial clínico de los cannabinoides, el desarrollo de una formulación eficaz todavía es un reto. Aunque se han desarrollado varias formulaciones con tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) que han sido aprobadas por la Autoridades Sanitarias, actualmente sólo tres se aplican en la clínica (Marinol®, Cesamet® y Sativex®) y concretamente dos de ellas se utilizan como agentes paliativos de los síntomas inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer.

Las principales causas del lento progreso en el desarrollo de nuevos sistemas de administración de fármacos cannabinoides probablemente se deba a que éstos presentan: (i) alta inestabilidad fisicoquímica, (ii) naturaleza altamente lipófila (resina oleosa), (iii) baja solubilidad acuosa y (iv) baja biodisponibilidad (Muñoz-Rubio et al., 2011).

La nanotecnología farmacéutica ofrece múltiples posibilidades: (i) permite vehiculizar tanto fármacos de bajo peso molecular así como macromoléculas como péptidos, proteínas o material genético; (ii) permite la administración de fármacos de forma localizada o dirigida hacia un órgano diana; (iii) permite mejorar la biodisponibilidad oral, sostener su efecto en el tiempo; (iv) permite solubilizar fármacos

para una administración intravascular; (iv) mejorar la estabilidad de los agentes terapéuticos frente a procesos de oxidación, fotólisis, contra la degradación enzimática, etc. (Fernández-Arévalo y Martín-Banderas, 2010). Por esta razón, el desarrollo de un sistema nanométrico para la administración oral de cannabinoides se presenta como una alternativa novedosa y ventajosa frente a otros sistemas de administración convencionales.

En el presente trabajo se realiza un análisis bibliométrico del interés terapéutico actual de estos compuestos así como de su evolución en los últimos doce años. Al mismo tiempo, se analiza la evolución del desarrollo de nuevos sistemas de administración para este tipo de fármacos y en especial en el empleo de la nanotecnología farmacéutica como novedad. Para ello se han analizado los resultados encontrados en tres de las bases de datos más empleadas en el campo de Ciencias de la Salud, tales como PubMed, Scopus y Web of Science (WoS).

Método

Materiales

Las características de cada base de datos son:

- PubMed: participada por *Medline*, incluye todos los campos de las ciencias de la salud. Es un recurso gratuito ofertado por el *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), de la *National Library of Medicine* (NLM), y bajo el patrocinio del *National Institute of Health* (NIH) de los EEUU. Tiene unos 5.000 títulos de publicaciones periódicas de más de 70 países de todo el mundo.
- Scopus: cubre más de 18.000 títulos de publicaciones periódicas y añade como valor añadido herramientas de evaluación bibliométrica. Es un recurso licenciado y producido por la empresa Elsevier.
- Web of Science (WoS): contiene más de 9.300 títulos de revistas, implementa también herramientas de bibliometría (como el *Journal Citation Reports*, JCR), siendo la base de datos pionera en este aspecto. Pertenece a la empresa Thomson Reuters.

Estas tres bases de datos son las más utilizadas en nuestra área de especialización, razón por la que fueron seleccionadas para este trabajo.

Procedimiento

Los ítems analizados en las mencionadas bases de datos fueron: *cannabinoids*, *therapeutic*, *nanotechnology*, *microspheres*, *microparticles* y *nanoparticles*, siempre haciendo combinaciones binarias del ítem *cannabinoids* con el resto de los ítems analizados.

El tipo de muestra utilizada fueron artículos de trabajos puramente experimentales, incluyendo *proceedings* de congresos. De forma independiente se analizaron artículos de revisión ya que estos examinan la bibliografía publicada y la sitúan en cierta perspectiva con el objetivo de determinar qué se conoce del tema, qué se ha investigado y qué aspectos permanecen desconocidos (Guirao-Goris, Olmedo Salas, y Ferrer Ferrandis, 2008).

Análisis de datos

Los datos extraídos de las tres bases de datos fueron comparados entre sí con objeto de identificar el interés terapéutico real y actual de los cannabinoides, así como su evolución en el tiempo. Para ello se analizan los países, autores, áreas de investigación y revistas especializadas donde la producción científica al respecto marca la tendencia actual. En el caso de los países y autores más productivos, revistas y áreas de especialización, se han tenido en cuenta los diez más productivos con un mínimo de contribuciones de dos.

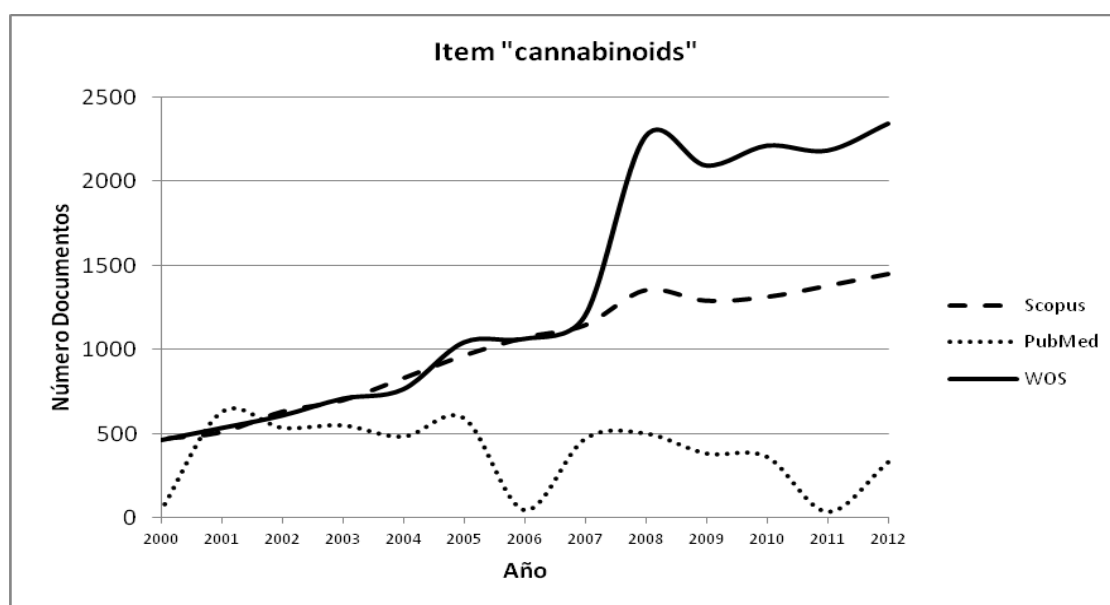
Resultados

En primer lugar se muestran los datos obtenidos en cuanto al análisis bibliométrico del interés terapéutico de compuestos cannabinoides. A continuación, se analiza su asociación con la nanotecnología farmacéutica siempre desde un punto tecnológico y enfocado a su utilización para el diseño de nuevos sistemas de administración. Por último, se analizan algunos de los artículos de revisión más relevantes considerados como tales en función del número de veces que han sido citados así como la calidad de la revista donde han sido publicados.

Evolución temporal de la producción

En general, los resultados del análisis muestran claramente un interés creciente en estas moléculas y sus múltiples posibles aplicaciones terapéuticas. En particular, cuando se analiza el ítem *cannabinoids* se observa una producción creciente a lo largo del periodo analizado (2000-2012) obteniéndose tendencias muy similares cuando se analizan los resultados obtenidos en WoS y Scopus. Por otro lado, los datos obtenidos en PubMed muestran un número mucho menor de resultados, con una tendencia totalmente discordante y plana, tal y como se puede ver en la Figura 1.

Figura 1. Producción Científica Relativa a Cannabinoides en el Periodo 2000-2012 según las Bases de Datos PubMed, Scopus y Web of Science.



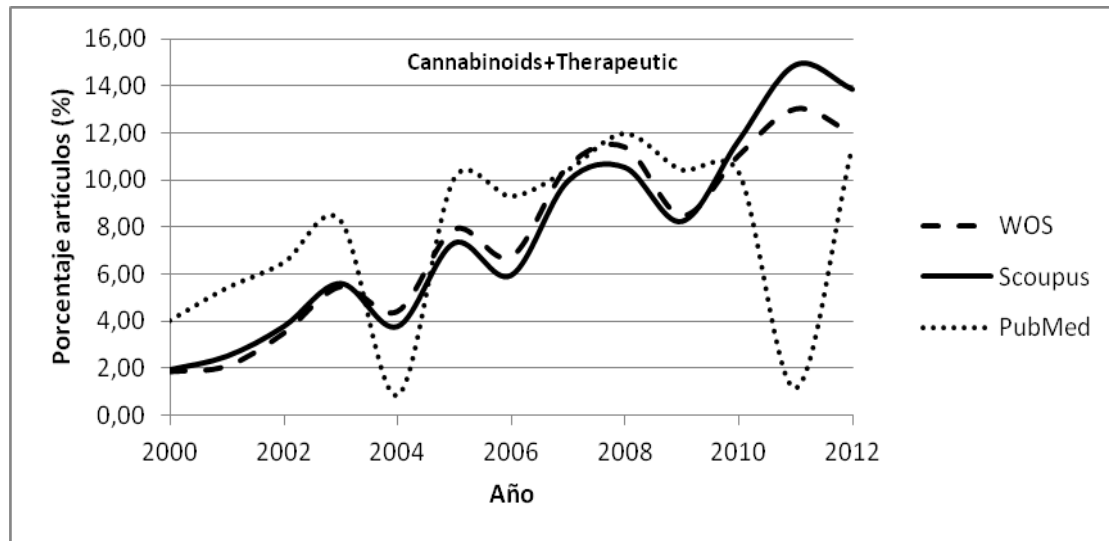
Cuando se realizó la búsqueda analizando específicamente el interés terapéutico de cannabinoides (*cannabinoids + therapeutic*) se obtiene una tendencia similar en las tres bases de datos con un número total de trabajos de 844 y 845 para WoS y Scopus y 1.948 para PubMed lo que indica una menor discriminación según los criterios de búsqueda preestablecidos (ver Figura 2).

Autores más productivos

Los autores más productivos en la materia han sido analizados sólo en dos de las bases de datos, WoS y Scopus (ya que PubMed no ofrece esta información de forma

directa). El análisis debe hacerse de forma manual, por lo que esta base de datos no resulta operativa si se quiere analizar este parámetro.

Figura 2. Producción Científica Relativa a Cannabinoides y su Utilidad Terapéutica en el Periodo 2000-2012 según las Bases de Datos PubMed, Scopus y Web of Science.



Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 1 donde se recogen los 8 autores más productivos según las dos bases de datos. En este punto quisiéramos resaltar la producción y la contribución del español Manuel Guzmán^(*) (Universidad Complutense de Madrid).

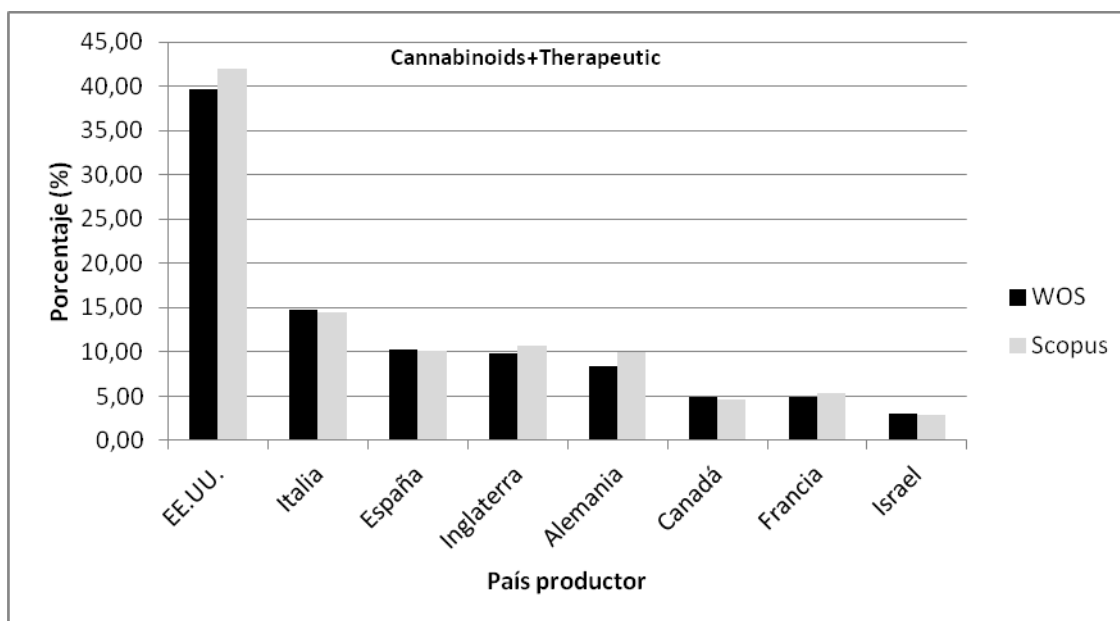
Tabla 1. Autores de Mayor Producción según el Análisis de los Ítems *Cannabinoids + Therapeutic* en WoS con un Total de 875 y Scopus con un Total de 874 Publicaciones.

Autor	WoS		SCOPUS	
	Nº contribuciones	%	Nº contribuciones	%
MAKRIYANNIS, ALEXANDROS	32	3,66	31	3,55
DI MARZO, VICENZO	31	3,54	28	3,20
CRAVATT, BENJAMIN	25	2,86	21	2,40
MECHOULAM, RAPHAEL	25	2,86	19	2,17
GUZMÁN, MANUEL*	21	2,40	21	2,40
LICHTMAN, ARON	19	2,17	17	1,95
PIOMELLI, DANIELE	16	1,83	13	1,49
GUAZA, CARMEN	13	1,49	11	1,26

Producción por países

Los resultados indican que existen grandes diferencias entre la producción en Estados Unidos y el resto de países. Sin embargo, dentro de los países europeos la producción es del mismo orden, siendo España el segundo país europeo en producción científica después de Italia (ver Figura 3).

Figura 3. Distribución de Artículos por Países Productores.



Distribución de artículos según área de conocimiento

Las áreas de especialización donde mayor se muestra mayor productividad científica quedan recogidas en las Figuras 4 y 5. En ambos casos las principales áreas de interés fueron: Farmacología y Farmacia, Neurociencia y Bioquímica, donde la producción científica ronda el 30% del total en cada área. Relegando así a un segundo plano su implicación en Psiquiatría (8,4% según WoS) o Psicología (1,5% según Scopus) donde los trabajos encontrado se centran en psicoefectos no deseables.

Estos resultados reafirman por tanto el interés de los cannabinoides por sus posibles efectos terapéuticos como puedan ser el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Maccarrone, Battista, y Centonze, 2007; Micale, Mazzola, y Drago, 2007) o por sus propiedades anticancerosas (Guzmán, 2003; Velasco, 2012).

Figura 4. Porcentaje de Artículos Publicados según el Área de Especialización en Función de la Base de Datos Web of Science.

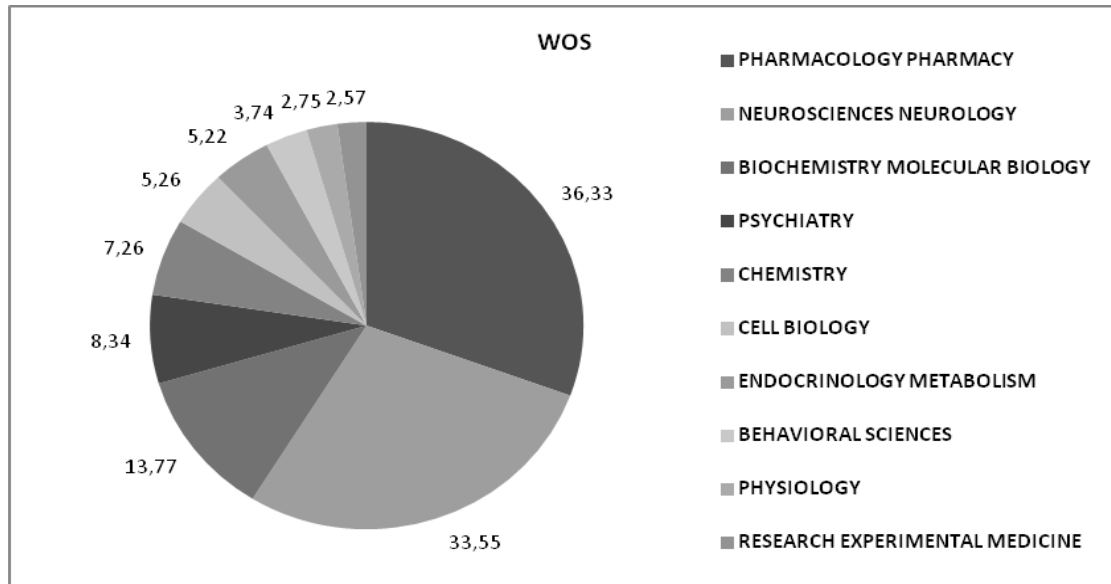
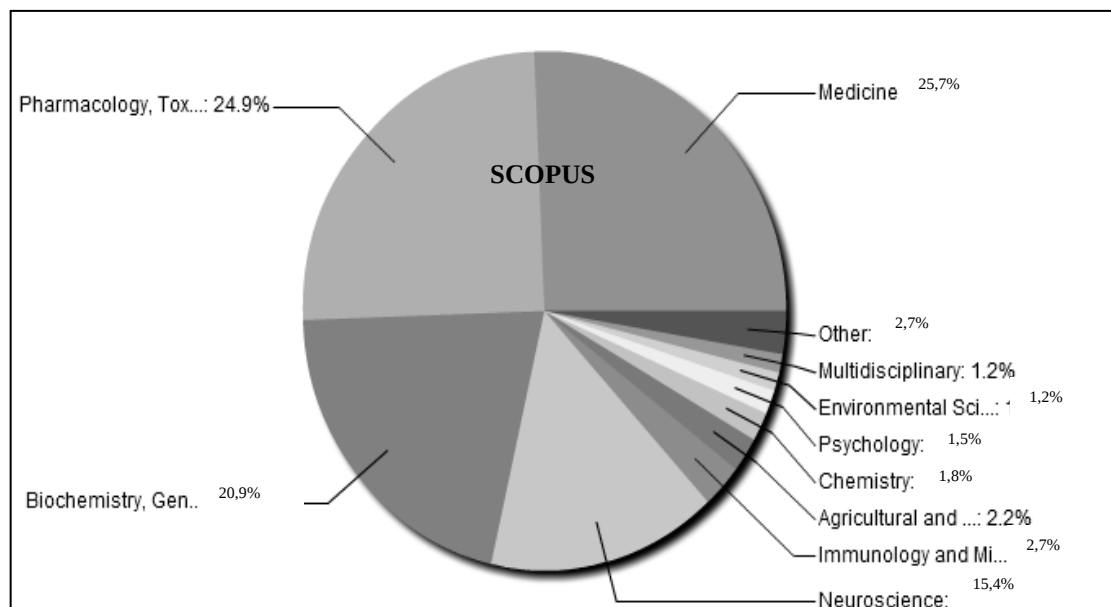


Figura 5. Porcentaje de Artículos Publicados según el Área de Especialización en Función de la Base de Datos Scopus.



Distribución de artículos según la revista

Las dos bases de datos muestran resultados similares en cuanto a las revistas donde la producción científica es mayor, siendo todas ellas de alto índice de impacto. En la Tabla 2 se recogen las revistas con mayor número de artículos publicados así

como su posición en el área de conocimiento a la que pertenecen. Esta posición se indica con el número de cuartil (Q) según *Journal Citation Reports* (JCR).

Otras revistas no incluidas en la tabla anterior por presentar diferencias significativas según la base de datos consultada pero igual de destacables tanto por su calidad como por el número de artículos encontrados son: *Pain* con un 1,37% en Scopus y *Molecular Pharmacology* (1,49%) y *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (1,49%) en WoS.

Tabla 2. Número de Artículos en Revistas Especializadas.

Revista	WOS		SCOPUS		Indicio de Calidad
	Nº artículos	%	Nº artículos	%	Cuartil-Q (JCR)
British Journal of Pharmacology	32	3,66	26	2,97	Q1
Journal of Medicinal Chemistry	20	2,29	11	1,26	Q1
Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics	20	2,29	19	2,17	Q1
Neuropharmacology	19	2,17	18	2,06	Q1
European Journal of Pharmacology	18	2,06	16	1,83	Q2
PlosOne	18	2,06	22	2,52	Q1
Psychopharmacology	16	1,83	15	1,72	Q1
Journal of Neuroscience	14	1,60	13	1,49	Q1

Nota. Q= Cuartil; JCR= Journal Citation Reports.

Cannabinoides y Nanotecnología

Como se indica en el apartado de “Introducción”, la nanotecnología y concretamente la nanotecnología farmacéutica ofrece numerosas posibilidades. Concretamente, su asociación con este tipo de moléculas de carácter altamente lipófilo y con demostradas aplicaciones terapéuticas hace que esta asociación resulte más que ventajosa en una posible aplicación clínica. Nuestro grupo de investigación viene trabajando en el desarrollo de sistemas nanométricos para la administración oral del

cannabinoide natural THC como agente antitumoral así como para la vehiculización también vía oral del cannabinoide sintético CB13, agonista de los receptores CB1 y CB2 e indicado especialmente para el tratamiento del dolor neuropático.

Otros grupos españoles están trabajando en el diseño de sistemas poliméricos para la vehiculización de THC. En este caso se trata de sistemas de tamaño micrométrico, los cuales han sido efectivos en el tratamiento local de tumores a nivel cerebral (Hernán Pérez de la Ossa et al., 2013).

Al analizar la asociación del ítem *cannabinoids* con *nanotechnology*, *nanoparticles* o *microspheres* se obtienen resultados muy similares en las tres bases de datos analizadas, encontrándose que el primer trabajo al respecto data de 2007 aunque no es hasta 2010 cuando aparece el primer trabajo donde se describe un nanosistema para la vehiculización de un cannabinoide. En concreto el trabajo de Ligresti et al., (2010) describe por primera vez el diseño de nanopartículas de ϵ -caprolactona (polímero biocompatible y biodegradable) para vehiculizar el cannabinoide endógeno anandamida.

Según WoS, se han publicado 11 artículos en relación a este tema, todos ellos en los tres últimos años del periodo analizado (2010-2012). Según Scopus, son sólo 5 artículos publicados. En los dos casos, España aparece como país pionero y de mayor producción, destacando los dos grupos españoles citados anteriormente. En segundo lugar, y según la base de dato analizada, Italia, Holanda, Australia y EE.UU. son los países implicados.

Como es de esperar, los autores más productivos en este tema son básicamente los correspondientes a los grupos españoles, entre ellos nuestro propio grupo de investigación.

En cualquier caso, los artículos publicados se encuentran en las mismas áreas de conocimiento señaladas en los apartados anteriores siendo todas las revistas de un alto índice de impacto. Como ejemplo, citar *Journal of Controlled Release* o *International Journal of Nanomedicine*, lo que indica la alta calidad del trabajo así como sus posibles repercusiones.

Finalmente, se ha incluido un pequeño análisis sobre trabajos específicamente de revisión. Estos trabajos pueden suponer una referencia clara del panorama actual sobre los posibles usos terapéuticos de los cannabinoides y por ello se han incluido algunos de los trabajos más citados hasta el momento.

En la búsqueda limitada a documentos de tipo *review* para el ítem *cannabinoids* + *therapeutic*, en general puede observarse un mayor número de citaciones registradas

para el mismo documento en la base de datos Scopus que el suministrado por Web of Science (WoS). Es el caso de *reviews* altamente citados como Piomelli (2003) con 853 citas contabilizadas en Scopus y 812 en (WoS), o Pacher et al. (2006) con 646 citas contabilizadas en Scopus y 582 en WoS. Es especialmente destacable el caso del *review* de Millan (2002) que bajo estos criterios de búsqueda sólo aparece en WoS, con 881 citaciones. Sin embargo, puede ser encontrado en Scopus específicamente, dónde muestra un número total de 1.076 citas, nuevamente mayor que el registrado en WoS. El elevado número de citas de estos trabajos refleja una vez más el gran interés en este tipo de fármacos, así como su impacto en el actual panorama científico. Como cabía esperar, pueden encontrarse en estos trabajos nombres que anteriormente han sido citados en este trabajo por su producción científica de alto impacto en el campo, como es el caso de Daniele Piomelli.

En cuanto a los resultados generados tras la introducción del resto de ítems estudiados, puede observarse asimismo la detección de *reviews* en Scopus que no son reconocidos en WoS, como es el caso de la publicación de Gaudana et al. (2009) con 76 citaciones en Scopus bajo la búsqueda de los ítems *cannabinoids + nanotechnology* y *cannabinoids + nanoparticles*, que sin embargo no aparece en WOS bajo los mismos criterios de búsqueda, y con la publicación de Paolino et al. (2007) con 14 citaciones en Scopus tras la búsqueda del ítem *cannabinoids + microparticles*, que no aparece en WoS bajo estos criterios de búsqueda. Sin embargo, estas mismas publicaciones pueden ser encontradas en WoS a partir de su búsqueda específica. Puede observarse que existe un menor número de este tipo de publicaciones bajo los criterios específicos de asociación de cannabinoides y nanotecnología. Sin embargo, son de publicación reciente, lo que podría influir en su menor número de citas. Esto podría ser debido a que se trata de una línea de investigación específica emergente en la actualidad, cuya repercusión está siendo más acusada en la producción de trabajos puramente científicos en primer lugar.

Asimismo, podría concluirse que, en general, la base de datos Scopus lleva a cabo el seguimiento de la citación y el indexado con cierta mayor efectividad que WoS.

La base de datos PubMed no ofrece la opción de visualizar y ordenar las publicaciones en función del número de citas, por lo que se excluyó en esta comparativa. Cabe destacar que la mayor parte de los *reviews* indexados con alto índice de citación para los criterios de búsqueda mencionados proceden de EE.UU.

Conclusiones

Es importante resaltar que el objetivo del presente análisis no es evaluar la calidad de la producción científica, sino realizar una revisión de la repercusión y actualidad de la misma en el campo de la terapéutica de los cannabinoides y la aplicación de la nanotecnología, en función de los criterios anteriormente expuestos. En general y en cuanto a las bases de datos estudiadas como herramienta de trabajo, podría concluirse que PubMed no resulta un recurso práctico en este tipo de análisis, si bien su enfoque es relativamente clínico. En cuanto a Scopus y WoS, esta última ofrece un mayor número de herramientas para la búsqueda y análisis de la información, así como acceso a un mayor número de publicaciones. Por el contrario, Scopus parece ofrecer una mayor eficiencia en el registro e indexado de las citaciones. En relación al campo de investigación objeto de estudio, queda expuesto un interés cada vez más elevado en relación a las numerosas aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, y en especial a la aplicación de la nanotecnología para la generación de sistemas de transporte que optimicen la administración de estos fármacos.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por la Consejería de Innovación, Junta de Andalucía (España) (Proyecto nº. P09-CTS-5029). L.M-B. y M.D-L. agradecen especialmente la financiación de la Junta Andalucía y del IV Plan Propio de la Universidad de Sevilla.

Los autores agradecen también de forma especial la ayuda prestada por J. Cordero Ramos, alumno de Grado en Farmacia (U.S.), durante el proceso de búsqueda de información y análisis de datos.

Referencias

- Fernández-Arévalo, M., y Martín-Banderas, L. (2010). Nanotecnología: Una herramienta de alto impacto en el ámbito de la salud. Segunda Parte. Aplicaciones en el ámbito industrial farmacéutico. *Revista I+S. Sociedad Española de Informática y Salud*, 79, 12-18.
- Gaudana, R., Jwala, J., Boddu, S. H. S., y Mitra, A. K. (2009). Recent perspectives in ocular drug delivery. *Pharmaceutical Research*, 26, 1197-1216.

- Guirao-Goris, J. A., Olmedo-Salas, A., y Ferrer-Ferrandis, E. (2008) El artículo de revisión. *Revista Iberoamericana de Enfermería Comunitaria*, 1, 1, 6.
- Guzmán M. (2003). Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Reviews Cancer*, 3, 745-755.
- Hernán Pérez de la Ossa, D., Lorente, M., Gil-Alegre, M. E., Torres, S., García-Taboada, E., Aberturas, M. R., Molpeceres, J., Velasco, G., y Torres-Suárez, A. I. (2013). Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme. *PLOS One*, 8, e54795
- Holgado, M. A., Muñoz-Rubio, I., Cózar-Bernal, M. J., Álvarez-Fuentes, J., Martín-Banderas, L., y Fernández-Arévalo, M. (2010). Cannabinoides: Nuevas Perspectivas Terapéuticas en el Tratamiento del Dolor. *Industria Farmacéutica*, 25, 78-84.
- Lambert, D. M., y Fowler, C. J. (2005). The endocannabinoid system: Drug targets, lead compounds and potential therapeutic applications. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48, 5059- 5087.
- Ligresti, A., De Petrocellis, L., Hernán Pérez de la Ossa, D., Aberturas, R., Cristino, L., Moriello, A. S., Finizio, A., Gil, M. E., Torres, A. I., Molpeceres, J., y Di Marzo, V. (2010). Exploiting Nanotechnologies and TRPV1 Channels to Investigate the Putative Anandamide Membrane Transporter. *PlosOne*, 5, e10239.
- Maccarrone, M., Battista, N., y Centonze, D. (2007). The endocannabinoid pathway in Huntington's disease: a comparison with other neurodegenerative diseases. *Progress in. Neurobiology*, 81, 349-379
- Micale, V., Mazzola, C., y Drago, F. (2007). Endocannabinoids and neurodegenerative diseases. *Pharmaceutical Research*, 56, 382–392.
- Millan, M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66, 355-474.
- Muñoz-Rubio, I., Cózar-Bernal, M. J., Álvarez-Fuentes, J., Martín-Banderas, L., Fernández-Arévalo, M., y Holgado, M. A. (2011). Aplicaciones de los cannabinoides como agentes terapéuticos. *Industria Farmacéutica*, 26, 68-77.
- Pacher, P., Bátkai, S., y Kunos, G. (2006). The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacological Reviews*, 58, 389-462.

- Paolino, D., Cosco, D., Cilurzo, F., y Fresta, M. (2007). Innovative drug delivery systems for the administration of natural compounds. *Current Bioactive Compounds*, 3, 262-277.
- Piomelli, D. (2003). The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 873-884.
- Vega, R. (2005). Opioides: Neurobiología, usos médicos y adicción. *Elementos: Ciencia y Cultura*, 60, 11-23.
- Velasco, G., Sánchez, C., y Guzmán, M. (2012). Towards the use of cannabinoids as antitumour agents. *Nature Reviews Cancer*, 12, 436-444.