

## Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma

### Cannabinoids and their possible use in the treatment of glaucoma

Beatriz Zozaya Aldana<sup>I</sup>, Isabel Medina Rodríguez<sup>II</sup>, Dra. Nirma Tamayo Pineda<sup>III</sup>

<sup>I</sup> Especialista de II Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista de II Grado en Oftalmología. Profesor Auxiliar. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de I Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Aunque la planta *Cannabis sativa* ha sido empleada desde la más remota antigüedad con fines medicinales, uno de sus derivados, la marihuana, se ha convertido en la droga de uso ilegal más consumida en el mundo. Asimismo tanto el Cannabis como sus cannabinoides se emplean como terapéutico en pocas enfermedades generalmente neurológicas. Se realizó una revisión bibliográfica para exponer el posible uso de los cannabinoides en la terapéutica del glaucoma. Para ello se tuvo en cuenta la literatura disponible sobre el tema, durante el período enero a septiembre de 2010. Se ha comprobado el efecto hipotensor ocular de los cannabinoides al disminuir la producción de humor acuoso, y aumentar la excreción de humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral, efecto compatible con el hallazgo de elevadas concentraciones de receptores de cannabinoides rCB1 y rCB2; además, el tetrahidrocannabinol ha demostrado disminuir el efecto neurodegenerativo en modelos de isquemia cerebral en ratas y se evidenció también el efecto beneficioso de los cannabinoides al disminuir la degeneración secundaria asociada al glaucoma mediada por la excitotoxicidad del glutamato. Estos hallazgos sobre el efecto beneficioso de los cannabinoides como hipotensores oculares y por su efecto neuroprotector, transmiten un mensaje esperanzador sobre la función que estos podrían desempeñar en el campo del glaucoma, aunque para mayor seguridad y eficacia serían necesarios ensayos clínicos encaminados a valorar su aplicabilidad en la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** cannabinoides, uso terapéutico, farmacología, glaucoma, terapia médica, patología, agentes neuroprotectores.

---

## ABSTRACT

Although the *Cannabis Sativa* plant has been used since the most remote ancient times for medicinal purposes, one of its derivatives, marijuana, has become the most commonly used illegal drug in the world. Similarly, both Cannabis and the cannabinoids are used therapeutically in a small number of general neurological pathologies. Literature review was made to set forth the possible use of cannabinoids in the treatment of Glaucoma. To this end, the available literature on the subject from January to September 2010 was taken into account. The cannabinoid's antihypertensive ocular effect has been found to decrease aqueous humor production, and to increase the excretion of aqueous humor through the trabecular mesh and the route uveoscleral pathway. This effect is compatible with the high concentrations of rCB1 and rCB2 cannabinoid receptors found. Besides, tetrahydrocannabinol has proved to reduce the neurodegenerative effect in models of cerebral ischemia in rats and the beneficial effect of cannabinoids to reduce glutamate excitotoxicity-mediated secondary degeneration associated with glaucoma. These findings about the beneficial effect of cannabinoids as ocular antihypertensives and its neuroprotective effect convey a hopeful message about the role they could play in the treatment of glaucoma; however, it would be necessary to perform further clinical trials to assess their applicability in our daily clinical practice for greater safety and efficiency.

**Key words:** Cannabinoids/therapeutic use, Cannabinoids/pharmacology, Glaucoma/drug therapy, Glaucoma/pathology, Neuroprotective agents/pharmacology, Neuroprotective Agents/therapeutic use.

---

## RECUESTO HISTÓRICO Y APLICACIONES MÉDICAS EN GENERAL

La planta de marihuana o cannabis sativa (Fig.), secreta una resina que contiene más de 400 compuestos químicos. De ellos, alrededor de 60 son componentes psicoactivos que se llaman cannabinoides y el principal es el tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC). A esta sustancia se le atribuye la mayor parte del efecto del cannabis pero parece que otros cannabinoides como el cannabinal y el cannabidiol lo modulan.<sup>1,2</sup>

La referencia más temprana de las propiedades medicinales del cannabis data del 3700 a. C., cuando en China lo empleaban para el tratamiento de la constipación, la malaria, los dolores reumáticos y los trastornos menstruales.<sup>3</sup>

De ella también existen referencias literarias y datos etnofarmacológicos sobre su utilización en países como Egipto e India desde hace 3 000 años a.C.<sup>4,5</sup>

Se introdujo en Europa en el siglo XIII, y hasta el siglo XIX el cannabis se usaba habitualmente como anticonvulsivo, analgésico, ansiolítico y antiemético.



Fuente: Tomado de Pascual Simón JR, Fernández Rodríguez BL. Consideraciones generales sobre drogas de abuso. MEDISAN 2002;6(4):58-71.

**Fig.** Hojas de *Cannabis sativa*.

Sin embargo, fue cayendo en desuso a principios del siglo xx debido a la aparición de fármacos sintéticos alternativos, y también a la presión política y social en relación con su uso para la drogadicción.<sup>4</sup>

En 1924, el cannabis fue declarado narcótico en la Segunda Conferencia Internacional sobre Opiáceos y, en 1941 se retiró de la farmacopea norteamericana.<sup>5</sup>

En Reino Unido se siguió utilizando hasta 1971, cuando fue declarado por la División de Narcóticos de las Naciones Unidas sustancia con alto potencial de abuso y sin efecto terapéutico. Desde entonces, su consumo está penalizado en la mayoría de los países europeos.<sup>4</sup>

Sin embargo, en los últimos años algunos organismos han revisado la eficacia del cannabis, de manera que actualmente la planta de cannabis está aprobada y legalmente disponible para su uso terapéutico en Holanda, Suiza, Canadá y en 8 estados de los Estados Unidos, y se puede consumir fumada o por vía oral.<sup>4,5</sup>

Aunque en el siglo xix se investigaba la química del Cannabis, no fue hasta 1964 que se determinó la estructura química del tetrahidrocannabinol (Δ<sup>9</sup>-THC), uno de los componentes cannabinoides fundamentales, junto al cannabidiol (CBD), cannabicromeno (CBC) y cannabigerol (CBG). Actualmente se han aislado 483 sustancias naturales, entre las que se encuentra la familia química de los cannabinoides (66 derivados) que actúan como ligandos específicos de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, y sus compuestos afines.<sup>3</sup>

Por otro lado, hoy día se encuentran disponibles en el mercado farmacéutico internacional cannabinoides sintéticos como son: la nabilona, el dronabinol y el dexanabinol.

En Canadá, Israel, Reino Unido, Sudáfrica y Estados Unidos, el dronabinol, THC sintético mezclado con aceite de sésamo, está comercializado y disponible en forma de cápsulas para aliviar las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia empleada en el cáncer. El dronabinol tiene limitado su uso (está clasificado junto a la morfina en cuanto a sus restricciones), y solo se utiliza cuando han fallado los tratamientos convencionales.<sup>4,5</sup>

La nabilona es un derivado sintético similar al THC que se comercializa en el Reino Unido, Canadá, Irlanda y Estados Unidos. También está disponible en cápsulas y está aprobado su uso para aliviar las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia de los pacientes que no han respondido a otros tratamientos. Desde el 9 de mayo de 2001, los servicios de oncología de los hospitales españoles pueden prescribir nabilona, que el facultativo tendrá que solicitar a sanidad y solo la podrá aplicar a enfermos en los que otros tratamientos hayan fracasado.<sup>6</sup>

Actualmente, el uso médico de los cannabinoides está aprobado por la FDA estadounidense.

Las enfermedades en las que los cannabinoides han demostrado tener cierta actividad terapéutica son: desórdenes neurológicos (la espasticidad muscular y otros síntomas de la esclerosis múltiple, en las lesiones medulares, alteraciones del movimiento y enfermedad de Parkinson, epilepsia, corea de Huntington y el síndrome de Gilles de la Tourette y en problemas cardiovasculares. También se han evaluado sus efectos en el tratamiento de anorexia-caquexia en pacientes con sida o ciertos tipos de cáncer terminal, el prurito por colestasis y como broncodilatadores en pacientes con asma. No obstante, la indicación mejor documentada de los cannabinoides es la profilaxis y el tratamiento de las náuseas y vómitos por quimioterápicos antineoplásicos.<sup>7-21</sup>

Por lo interesante del tema y lo poco conocido por profesionales de la salud, se decidió realizar este trabajo, para exponer el posible uso de los cannabinoides en la terapéutica del glaucoma. Para ello se tuvo en cuenta la literatura disponible sobre el tema de enero a septiembre de 2010. Las fuentes consultadas y los términos de búsqueda para localizar los artículos incluidos se describen a continuación:

- Biblioteca Cochrane de Revisiones Sistemáticas. Se buscaron los siguientes tópicos: Cannabinoids/therapeutic use, Cannabinoids/pharmacology, Glaucoma/drug therapy, Glaucoma/pathology, Neuroprotective Agents/pharmacology, Neuroprotective Agents/therapeutic use.
- Base de datos PubMed. Se emplearon los siguientes términos del MeSH, combinados, mediante la utilización de operadores booleanos: Cannabinoids/ therapeutic use, Cannabinoids/pharmacology, Glaucoma/drug therapy, glaucoma/pathology, Neuroprotective Agents/pharmacology, Neuroprotective Agents/therapeutic use, meta-analysis, randomized controlled trial.
- Otras revistas no propias de la especialidad, tanto cubanas como extranjeras, que han publicado estudios sobre el empleo de los cannabinoides en el Glaucoma o como neuroprotectores: Lancet , Addiction, Med Clin (Barc), Rev Cubana Far, Prog Brain Res, Optom Vis Sci, Am J Manag Care, Klin Oczna, Curr Mol Med, Pharmacol Rev, Expert Opin Investig Drugs, Curr Opin Ophthalmol, Duodecim, Int Rev Psychiatry, Prague Med Rep, Curr Drug Abuse Rev, Pharmacol Ther, Brain Res Rev, Recent Pat CNS Drug Discov, Curr Vasc Pharmacol.
- Se utilizó el motor de búsqueda Google académico con los mismos términos utilizados para la Biblioteca Cochrane de revisiones sistemáticas.

## **ESTUDIOS SOBRE SU ACCIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DEL GLAUCOMA**

El glaucoma es una neuropatía degenerativa que constituye una de las primeras causas de ceguera en los países desarrollados. Aunque la patogénesis de esta enfermedad se desconoce, sí se asocia a una muerte gradual de las células ganglionares de la retina (RGC). Entre los factores que favorecen esta muerte celular se encuentra el aumento de la presión intraocular (PIO), que tradicionalmente había sido considerada como una causa esencial.

Al aumentar la PIO, el suministro sanguíneo que llega a la retina se ve comprometido por el exceso de presión, viéndose afectado el tejido neuronal parece también que al aumentar la presión sobre el tejido conectivo de la cabeza del nervio óptico (lámina cribosa), se interrumpe el flujo axoplasmático, bloqueando la llegada de factores neurotróficos endógenos al cuerpo neuronal desde los axones. Ante estas carencias, las células pueden desencadenar un proceso natural de degeneración celular (apoptosis). Actualmente se considera que la presión intraocular es el principal factor de riesgo para el desarrollo del glaucoma, si bien este puede desarrollarse con cifras de presión dentro de la normalidad estadística. De hecho, los medicamentos existentes en el mercado para el tratamiento del glaucoma están basados en la reducción y control de esta presión ocular. Sin embargo, es importante destacar que ni todos los pacientes con PIO elevada desencadenan glaucoma ni la disminución de la PIO asegura la protección contra esta. Así, en la última década se están estudiando otros factores importantes en la génesis y en el proceso de la degeneración neuronal retiniana.<sup>22,23</sup>

En la década de los 70 se dispararon los estudios sobre los cannabinoides aplicados al glaucoma, a raíz de observar un claro efecto hipotensor ocular de estos (descenso de un 5 a un 45 % de la tensión ocular) en una muestra de voluntarios que ingería o fumaba marihuana.<sup>24</sup> El efecto tenía, no obstante, una duración media de 3-4 h y requería por tanto una frecuente dosificación para mantener tensiones estables. Posteriormente surgieron nuevos estudios con distintas vías de dosificación con efectos similares sobre la tensión ocular.<sup>23-31</sup> Así, se confirmó que el principal ingrediente activo y con mayor efecto psicotrópico de la marihuana ( $\Delta^9$ -THC) disminuía la tensión ocular cuando era administrado por vía intravenosa, oral o inhalado. Con respecto a este efecto hipotensor ocular dosis-dependiente, se ha clasificado como respondedores a cannabinoides a un 60-65 % de la población, conclusiones estas de una muestra con voluntarios sanos y pacientes con glaucoma.<sup>31-33</sup>

Por otro lado, recientes estudios en el campo de la fisiología celular han podido demostrar que el proceso de neurodegeneración puede describirse, cronológicamente hablando, en tres pasos: daño axonal primario, muerte de la neurona dañada, y daño y posterior muerte de neuronas adyacentes, lo que se denomina "degeneración secundaria". Esta degeneración secundaria ocurre pues en neuronas inicialmente no dañadas pero que acaban muriendo por exposición a agentes citotóxicos liberados por la muerte de las neuronas con daño axonal primario.<sup>26,29,30</sup> Entre los agentes citotóxicos se sabe, por ejemplo, que altas concentraciones de glutamato hiperestimulan sus receptores aumentando la concentración de calcio intracelular y desencadenando la producción de radicales libres que son altamente citotóxicos y producen la muerte neuronal.

Basándose en estos hechos, la neuroprotección se centra en la protección de neuronas susceptibles de sufrir "degeneración secundaria", y no son escasos tampoco los estudios que han demostrado un efecto neuroprotector de los

cannabinoides. El tetrahidrocannabinol ha demostrado disminuir el efecto neurodegenerativo en modelos de isquemia cerebral en ratas.

También se ha demostrado el efecto beneficioso de los cannabinoides al disminuir la degeneración secundaria asociada al glaucoma mediada por la excitotoxicidad del glutamato. Este efecto se ha conseguido reproducir también en modelos experimentales en los que se sometía a las células ganglionares de la retina a estrés oxidativo.<sup>31-35</sup>

Aunque todavía no es bien conocido el mecanismo exacto mediante el cual los cannabinoides pueden actuar sobre la fisiología ocular, en la década de los 90 se describen los dos principales receptores de cannabinoides clonados hasta la fecha, esto es, los rCB1 y rCB2. Los receptores mayoritarios a nivel ocular son los rCB1. Se ha postulado un efecto de estos disminuyendo la producción de humor acuoso, y un aumento de la excreción de humor acuoso a través de la malla trabecular y la vía uveoescleral, efecto compatible con el hallazgo de elevadas concentraciones de dichos receptores en el estroma y epitelio no pigmentario del cuerpo ciliar, los vasos sanguíneos del cuerpo ciliar, el músculo ciliar y la malla trabecular.<sup>29-32</sup>

Estos receptores también se han identificado en distintas estructuras de la retina, siendo el marcaje especialmente intenso a nivel de los segmentos externos de los fotorreceptores, y las capas plexiforme interna, externa y nuclear interna, habiéndose asociado a las células ganglionares, amacrinas y horizontales.<sup>29</sup> Estos receptores CB1 podrían actuar como neuroprotectores al inhibir los canales de calcio voltaje-dependientes. Sin embargo, no está del todo claro que el efecto neuroprotector aportado por los cannabinoides se encuentre exclusivamente a nivel de los receptores CB1, ya que el empleo de CBD, un cannabinoide no psicotrópico que no activa los receptores CB1.

También demostró un efecto neuroprotector *in vivo* mediante el bloqueo en la formación de nitrotirosina. Además el cannabidiol no solo ejerce efectos neuroprotectores *per se*; también inhibe la degradación del cannabinoide endógeno, araquidonil etanolamida o anandamida.<sup>30</sup>

Ha sido reportado también que los cannabinoides poseen actividad antioxidante, independientemente de la activación de receptores CB1/CB2, los cuales ejercen un efecto protector contra el estrés oxidativo en células neuronales. El derivado HU-211 (dexanabinol) protege a las neuronas contra procesos de oxidación degradativa generada por nitroprusida sódica<sup>31</sup> y el  $\Delta^9$ -THC disminuye la neurotoxicidad del N-metil-D-aspartato (NMDA) mediante un mecanismo antioxidativo.<sup>32</sup> Este mecanismo antioxidante requiere, como parámetro estructural, la presencia del fragmento fenólico como grupo farmacóforo, típico para cannabinoides naturales (cannabidiol) y sintéticos (CP-55940).<sup>23-27</sup>

A pesar de estos efectos beneficiosos descritos en el contexto del glaucoma, los cannabinoides no están exentos de efectos indeseados; así la administración de la mayor parte de los fármacos de la familia de los cannabinoides van asociados a efectos sistémicos adversos, como la hipotensión, taquicardia, palpitaciones y alteraciones psicomotoras.<sup>33,34</sup> A nivel ocular también se ha asociado a una contracción del músculo ciliar mantenida relacionándose a una disminución del rango de acomodación, y opacidades corneales. Para evitar este tipo de efectos secundarios, se comenzó a ensayar su aplicación tópica. A pesar de la alta liposolubilidad de estos compuestos, lo cual dificultaba tanto su correcta disolución como la absorción, el empleo de ciclodextrinos permitió obviar este problema, con resultados muy esperanzadores. Así, *Porcella* y otros<sup>34</sup> demostraron el efecto hipotensor ocular de un agonista sintético de cannabinoides (WIN552122), cuando

este era administrado de forma tópica en pacientes voluntarios refractarios a terapias médicas convencionales. Antes de desarrollar el estudio, se comprobó en voluntarios sanos la ausencia de efectos secundarios tópicos y sistémicos.

## CONCLUSIONES

Los hallazgos sobre el efecto beneficioso de los cannabinoides como hipotensores oculares y su efecto neuroprotector, nos transmiten un mensaje esperanzador sobre la función que estos podrían desempeñar en el campo del glaucoma, aunque para poder llegar a confirmar su perfil de seguridad y eficacia serían necesarios ensayos clínicos encaminados a valorar su aplicabilidad en nuestra práctica clínica diaria. Deben investigarse otras posibles aplicaciones de los cannabinoides en oftalmología como en la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), que es una de las principales causas de ceguera en el mundo, ya que tal vez, las propiedades antioxidantes de los cannabinoides puedan ser útiles contra la DMAE y los efectos antiinflamatorios también podrían ser relevantes en las distintas formas de enfermedades oculares inflamatorias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* [Internet] 1996 [cited 2010 Feb15]; 91:1585-1614. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8972919>
2. Aguilar O. Drogas y fármacos de abuso. Madrid: Consejo General de COF; 1981.
3. Duran M, Laporte JR, Capellà D. Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del Cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin (Barc)*. [Internet] 2004 [citado 10 Sept 2010]; 122(10):390-8. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15033046>
4. Breivogel CS, Sim-Selley LJ. Basic neuroanatomy and neuropharmacology of cannabinoids. *Int Rev Psychiatry* [Internet] 2009 [cited 2010 Sept 15]; 21(2):113-21. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367505>
5. Karanian DA, Bahr BA. Cannabinoid drugs and enhancement of endocannabinoid responses: strategies for a wide array of disease states. *Curr Mol Med* [Internet] 2006 [cited 2010 Sept 11]; 6(6):677-84. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022737>
6. Fisar Z. Phytocannabinoids and endocannabinoids. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet] 2009 [cited 2010 Sept 10]; 2(1):51-75. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630737>
7. Snider NT, Walker VJ, Hollenberg PF. Oxidation of endogenous cannabinoid arachidonoyl ethanolamide by the cytochrome P450 monooxygenases: physiological and pharmacological implications. *Pharmacol Rev* [Internet] 2010 [cited 2010 Ago 9]; 62(1):135-54. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Oxidation%20of%20endogenous%20cannabinoid%20arachidonoyl%20ethanolamide>

[%20by%20the%20cytochrome%20P450%20monooxygenases%3A%20physiological%20and%20pharmacological%20implications](#)

8. Anand P, Whiteside G, Fowler CJ, Hohmann AG. Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev* [Internet] 2009 [cited 2010 Ago 10]; 60(1):255-66. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19150370>

9. Welch SP. Interaction of the cannabinoid and opioid systems in the modulation of nociception. *Int Rev Psychiatry* [Internet] 2009 [cited 2010 Ago 10]; 21(2):143-51. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19367508>

10. Ralevic V, Kendall DA. Cannabinoid modulation of perivascular sympathetic and sensory neurotransmission. *Curr Vasc Pharmacol*. [Internet] 2009 [cited 2010 Ago 15]; 7(1):15-25. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19149636>

11. Galal AM, Slade D, Gul W, El-Alfy AT, Ferreira D, Elsohly MA. Naturally occurring and related synthetic cannabinoids and their potential therapeutic applications. *Recent Pat CNS Drug Discov* [Internet] 2009 [cited 2010 Sept 1]; 4(2):112-36. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19519560>

12. Kreitzer FR, Stella N. The therapeutic potential of novel cannabinoid receptors. *Pharmacol Ther* [Internet] 2009 [cited 2010 Sept 12]; 122(2):83-96. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19248809>

13. Panagis G, Vlachou S, Nomikos GG. Behavioral pharmacology of cannabinoids with a focus on preclinical models for studying reinforcing and dependence-producing properties. *Curr Drug Abuse Rev* [Internet] 2008 [cited 2010 Ago 23]; 1(3):350-74. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19630731>

14. Fisar Z. Cannabinoids and atherosclerosis. *Prague Med Rep* [Internet] 2009 [cited 2010 Sept 2]; 110(1):5-12. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19591373>

15. Karst M, Wippermann S. Cannabinoids against pain. Efficacy and strategies to reduce psychoactivity. A clinical perspective. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet] 2009 [cited 2010 Ago 12]; 18(2):125-33. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%20Cannabinoids%20against%20pain.%20Efficacy%20and%20strategies%20to%20reduce%20psychoactivity>

16. Russo E, Guy GW. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining Tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* [Internet] 2006 [cited 2010 Sept 10]; 66(6):234-46. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16209908>

17. Lange JM, Kruse C. Medicinal Chemical Strategies to CB1 cannabinoid receptor antagonists. *DDT* 2005; 10(10):693-702.

18. Zajicek J, UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [Internet] 2003 [cited 2010 Sept 18] [citado 18 Sept 2010]; 362(9385), 517-1526. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14615106>



19. Pi-Sunyer X. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients RIO-North America: A Randomized Controlled Trial JAMA [Internet] 2006 [cited 2010 Sept 18]; 295:761-775. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478899>
20. Després JP, Golay A, Sjostrom L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. N Engl J Med [Internet] 2005 [cited 2010 Ago 24]; 353: 2121-2134. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291982>
21. Ritch R. Complementary therapy for the treatment of glaucoma: a perspective. Ophthalmol Clin North Am [Internet] 2005 [cited 2010 Sept 18]; 18:597-609. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16314222>
22. Sarne Y, Mechoulam R. Cannabinoids: between neuroprotection and neurotoxicity. Curr Drug Targets CNS Neurol Disord [Internet] 2005 [cited 2010 Sept 16]; 4(6):677-84. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16375685>
23. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Bayon A, Rueda J, Vidal M. Retinal toxicity of intravitreal triamcinolone acetonide at high doses in the rabbit. Exp Eye Res [Internet] 2007 [cited 2010 Mar 12]; 84: 342-348. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1714176>
24. Pinar-Sueiro S, Rodríguez-Puertas R, Manuel I, Rivas A, Vecino, E. Localización de receptores para cannabinoides en el sistema visual como diana terapéutica para la neuropatía óptica glaucomatosa. Soc Esp Neurociencia 2009; 2:144.
25. Martínez García L, Tacoronte Morales JE, NuñezFigueredo Y, Montalbán M, Cabrera Suárez HR. Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. Rev Cubana Farm [Internet]. 2007 [citado 2010 Sept 7]; 41(3): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152007000300012&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300012&lng=es)
26. Ward MS, Khoobehi A, Lavik EB, Langer R, Young MJ. Neuroprotection of retinal ganglion cells in DBA/2J mice with GDNF loaded biodegradable microspheres. J Pharm Sci [Internet] 2006 [cited 2010 Sept 15]; 96:558-568. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Neuroprotection%20of%20retinal%20ganglion%20cells%20in%20DBA%2F2J%20mice%20with%20GDNF%20loaded%20biodegradable%20microspheres>
27. Nucci C, Bari M, Spano A, Corasaniti M, Bagetta G, Maccarrone M, Morrone LA. Potential roles of (endo) cannabinoids in the treatment of glaucoma: from intraocular pressure control to neuroprotection. Prog Brain Res [Internet] 2008 [cited 2010 Sept 12]; 173:451-64. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18929127>
28. Cheung W, Guo L, Cordeiro MF. Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches. Optom Vis Sci [Internet] 2008 [cited 2010 Sept 12]; 85(6):406-16. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18521010>
29. Levin LA, Peeples P. History of neuroprotection and rationale as a therapy for glaucoma. Am J Manag Care [Internet] 2008 [cited 2010 Sept 19]; 14(1 Suppl): S11-4. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Levin%20LA%2C%20Peeples%20P.%20History%20of%20neuroprotection%20and%20rationale%20as%20a%20therapy%20for%20glaucoma>
-

30. Nadolska K, Goë R. The role of endocannabinoid system in physiological and pathological processes in the eye. *Klin Oczna* [Internet] 2008 [cited 2010 May 10]; 110(10-12):392-6. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195174>
31. Nadolska K, Goë R. Possibilities of applying cannabinoids' in the treatment of glaucoma. *Klin Oczna* [Internet] 2008 [cited 2010 May 10]; 110(7-9):314-7. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19112869>
32. Yee RW. The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet] 2007 [cited 2010 Apr 1]; 18(2):134-9. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Yee%20RW.%20The%20effect%20of%20drop%20vehicle%20on%20the%20efficacy%20and%20side%20effects%20of%20topical%20glaucoma%20therapy>
33. Määttä M, Puska P. Drug therapy for Glaucoma. *Duodecim* [Internet] 2009 [cited 2010 May 15]; 125(15):1657-63. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19769182>
34. Porcella A, Maxia C, Gessa GL, Pani L. The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci* [Internet] 2001 [cited 2010 Mar 15]; 13:409-412. Available from: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11168547>

Recibido: 2 de febrero de 2011.

Aprobado: 29 de marzo de 2011.

Dra. *Beatriz Zozaya Aldana*. Hospital Universitario "Miguel Enríquez". R. Pintó. No. 202, Luyanó, La Habana, Cuba. Correo electrónico: [beazaya@infomed.sld.cu](mailto:beazaya@infomed.sld.cu)