



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS
CANABINOIDES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

RAÚL MARTÍNEZ MARTÍNEZ

TUTORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

ASESOR: Dr. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



A MIS PADRES

*Ma. Del Rosario Martínez Becerril y José Luis Martínez Infante
Por todo, por tener el honor de tenerlos como padres, por siempre procurarme,
aconsejarme y acompañarme en desvelos y luchas durante esta vida,
por creer en mí en todo momento*

A MIS HERMANOS

*Juan Carlos y José Luis
Porque amamos este juego, por ser el mejor equipo que la vida pudo darme para
lograr metas y ganar batallas.*



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de pertenecer a ella.

A la Facultad de Odontología y a todos los que la conforman, ya que siempre se procuró otorgarme lo mejor para llevar acabo mi carrera y un excelente ambiente de trabajo.

A mi tutora la Esp. Luz del Carmen González García, por su tiempo y comprensión durante este proceso ya que en cada momento confió no solo en mí, sino en todos mis compañeros, para llevar acabo día con día, el manejo de un buen trabajo de tesina y de exposición.

A mi asesor el Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán, por su tiempo, apoyo y consejos durante la realización de este trabajo.

A cada momento durante mi carrera, a mis amigos y compañeros por siempre estar y permanecer juntos en este trayecto de la vida.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
Capítulo 1. GENERALIDADES DE <i>Cannabis</i>	6
1.1 Definición.....	7
1.2 Usos a través de la historia.....	8
1.3 Farmacocinética.....	12
1.4 Farmacodinamia.....	15
Capítulo 2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS CANABINOIDES.....	16
2.1 Receptores cannabinoides.....	17
2.2 Endocannabinoides.....	21
2.3 Sistema Endocanabinoide.....	23
2.4 Síntesis y degradación de los endocannabinoides.....	25
2.5 Acción de los cannabinoides y endocannabinoides sobre el organismo.....	26
Capítulo 3. UTILIDAD TERAPEÚTICA DE LOS CANABINOIDES.....	34
3.1 Efectos Farmacológicos de los cannabinoides.....	35
3.2 Formas Farmacéuticas.....	45
3.3 Factores de riesgo asociados al uso de cannabinoides.....	49
3.4 Toxicología.....	55
Capítulo 4. DEBATE SOBRE LA LEGALIZACIÓN DEL USO DE LA CANNABIS.....	57
CONCLUSIONES.....	59
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



INTRODUCCIÓN

Es inimaginable mas no inalcanzable el hecho de llegar a pensar en la existencia de medicamento basado en una “droga” ilegal, la cual por falta de interés a informarse, es y ha sido punto de conflicto de moralidad y prejuicio cuando se habla del tema, ya que ha sido estigmatizada como una droga para hippies, para personas conflictivas o delincuentes.

Siendo el siglo XXI, uno de los que más avances ha presentado referente a la innovación y descubrimiento de nuevos métodos para tratar enfermedades, sigue siendo una controversia en México el tema de la Marihuana, planta milenaria que a través de su historia y hasta la fecha ha llegado a demostrar sus efectos paliativos sobre algunos padecimientos y enfermedades neurodegenerativas, destacándose en algunos países el interés por el desarrollo de nuevos medicamentos basados en ella, y en otros no tanto, y no por la falta de materia prima si no por la escasez de recursos, de interés a iniciar la producción de pruebas piloto controladas para el desarrollo de medicamentos aunado a la falta de seguimiento de los mismos.

El siguiente trabajo de revisión, trata de dar enfoque a los efectos Farmacológicos y terapéuticos de la Marihuana o bien de los Canabinoides, compuestos de la planta que hasta cierto punto podrían llegar a controlar enfermedades en las que el medicamento deja de producir su efecto.

CAPÍTULO 1. GENERALIDADES DE *Cannabis*

Nombre común: Marijuana, cáñamo

Hábitat: Originaria del Oeste de Asia (región de Afganistán), pero hoy ampliamente distribuida en Eurasia, ha sido introducida en muchas regiones templadas y subtropicales del mundo y eventualmente naturalizada por su gran adaptabilidad.

Características: Planta herbácea anual generalmente dioica, ya que presenta un tallo masculino y uno femenino. Tiene una altura de 3 a 4 metros, las hojas tienen unas formas alargadas con bordes dentados, opuestas al tallo y alternas al resto, tienen forma palmaticompuestas (Fig.1).^{16, 15, 3.}



Fig.1

La superficie de las hojas tiene unas vellosidades secretoras de resina o hachís cuya función es la de proteger a la planta de los cambios de temperatura. El cáliz está cubierto por tricomas glandulares pediculados que son organelas pegajosas que al romperse liberan el olor característico de la planta por su contenido de terpenos (Fig.2).^{3, 4, 16}



Fig.2 Tricomas glandulares



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

1.1 Definición

La *Cannabis sativa* (nombre científico para cáñamo) es una planta anual considerada junto con el lúpulo en algunas ocasiones perteneciente a la familia de las cannabáceas del género de las moráceas, con tres tipos de especies identificados:

- a) *Cannabis sativa* (la más conocida), clasificada por primera vez en el año de 1735 por Carlos Linneo, es una especie herbácea con propiedades psicoactivas originaria de Asia central y adaptable a todos los climas tropicales.^{15,16,17}
- b) *Cannabis indica*, difiere de *sativa* en que esta especie es la que produce más efectos psicotrópicos (relajación muscular y sedación) por su alto contenido de terpenoides y en que produce una mayor cantidad de resina. Fue descrita por primera vez en los años 70's por el naturista francés Jean-Baptiste Lamarck. Originaria de la zona montañosa de Tíbet e Hindú Kush, variedades de esta fueron inducidos a los Estados Unidos, donde empezaron a experimentar en la cruce con *sativa* para la creación de múltiples híbridos. Dicha especie tiene la característica de ser una planta de crecimiento muy rápido, son más arbustadas y con mayor floración. También se ha comprobado que por su mayor contenido de Cannabidiol son las más adecuadas para uso médico en tratamientos de diversas enfermedades degenerativas y que tienen un efecto más narcótico sobre las personas que la consumen a diferencia de *sativa*.^{15,16,17}

Desde los años setenta estas dos especies de cannabis han sido cruzadas entre sí para formar híbridos, de los cuales el más famoso es Skunk, sus principales componentes activos son tres, en donde destaca el principio psicoactivo δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), cannabinol(CBN) y el cannabidiol(CBD), los cuales poseen propiedades psicotrópicas y vegetativas.

- c) *Cannabis ruderalis*^{15,16,17}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



1.2 Usos a través de la historia

Durante varios años el ser humano la ha cultivado como fuente de fibra textil; para la manufactura de vestimenta, cuerdas, textiles industriales, aceite de semillas; que se puede usar como combustible y alimento, generalmente en formas con bajo contenido de THC, llamadas cáñamo y se ha utilizado como planta medicinal según registros que datan desde 4000 a.C., como psicotrópico y como un medio de carácter espiritual.

- La primera reseña de su uso fue en China (4000 a.C), donde utilizaban las fibras de los tallos de la planta como fuente textil. También se tiene registrado su uso medicinal en la farmacopea más antigua del mundo, el Pen-ts 'ao Ching, de la época del emperador Shen Nung (Fig. 3).⁵
- En el Atharva Veda, que es una colección de textos sagrados en la India, no solo se menciona los usos médicos, también se menciona su uso con fines espirituales y recreativos, se habla del cáñamo como una planta sagrada la cual proporciona felicidad.⁵
- En 1500 a.C. se cree que el cultivo de esta planta se extendió, desde sus regiones originarias (probablemente Asia Central) hacia Occidente. También como alimento y uso del aceite de *Cannabis* en la preparación de tintes y barnices.⁵
- En el siglo I, Dioscórides en su Materia Médica la sugiere en el tratamiento de otalgias y es él quien le da el nombre de *Cannabis sativa*.⁵
- En el siglo II, Galeno menciona los efectos psicoactivos de la planta y sus efectos gastrointestinales.⁵
- En Europa, se menciona de su uso antes de la era cristiana para rituales espirituales en pueblos aledaños a Asia Menor.⁵
- Hacia 1500 d.C, la planta *Cannabis* llegó a Latinoamérica junto con los esclavos traídos de África. El término “marihuana” es de origen hispano-mexicano y al principio solo aludía al tabaco, aunque pronto cambio su significado para referirse a la *Cannabis* en todo el continente americano.⁵

- En el siglo XIX, su uso se hizo frecuente en Europa. En Francia e Inglaterra los intelectuales ya fumaban hachís y los psicólogos hablaban del hachís como una herramienta para amplificar los estados psíquicos y así estudiarlos más ampliamente.⁵
- A partir de los años 60's y 70's su uso se popularizó, sobre todo, en el ambiente contracultural juvenil de la época. Desde entonces, su consumo ha ido aumentando en casi todos los países, incluso, en algunos, el consumo es legal actualmente.⁵



Fig. 3



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Desde tiempos antiguos, la humanidad ha demostrado la versatilidad terapéutica de las plantas y sus metabolitos secundarios, por ello, conocer la farmacodinamia y farmacocinética de la *Cannabis* ha sido objeto de estudio. El descubrimiento de compuestos endógenos con propiedades similares a los cannabinoides (endocannabinoides), y el previo conocimiento de los receptores CB1 y CB2, sobre los cuales actúan, ha despertado en el mundo entero por descubrir nuevas rutas terapéuticas para el tratamiento de diferentes patologías.

Los cannabinoides naturales de la planta contienen hidrocarburos aromáticos oxigenados. A diferencia de la mayoría de las demás drogas, incluyendo narcóticos, cocaína, nicotina y cafeína Erróneamente clasificada como narcótico, sedante y más recientemente como alucinógeno. Sin embargo, los efectos farmacológicos de la *Cannabis* son muy variables, ya que posee además de propiedades alucinógenas, efectos sedativos y estimulantes, por lo que se le ha clasificado por separado de las otras drogas y actualmente sabemos que representa una clase única de compuesto farmacológico. (Libro, p: 53)

Aunque en el siglo XIX se investigaba la química del Cannabis, no fue hasta 1964 que se determinó la estructura química del tetrahidrocanabinol (δ -9-THC), uno de los componentes cannabinoides fundamentales, junto con el canabidiol (CBD), canabicromeno (CBC), y canabigerol (CBG).^{8,2}

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.

El término canabinoide describe aquellas sustancias que tienen una estructura carbocíclica con 21 carbonos y entre los que se incluyen sus análogos y los productos procedentes de su transformación están formados generalmente por tres anillos, ciclohexeno, tetrahidropirano y benceno. Debido a la modificación estructural de análogos naturales y a la



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



utilización de fuentes eco sostenible, se han generado varias subcategorías que permiten una comprensión metodológica más útil:

- Canabinoides naturales: mediadores lipídicos (19 y 21 átomos de carbono de naturaleza tricíclica), que poseen grupos éter y un grupo funcional hidroxilo y constituyen metabolitos secundarios generados biosintéticamente en la planta *Cannabis sativa L.*
- Canabinoides naturales modificados: sistemas moleculares y entidades farmacológicas generadas a partir de metabolitos secundarios de origen vegetal y análogo estructurales con potencial acción farmacológica de tipo canabinoide por sus interacciones con receptores CB1 y CB2.
- Canabinoides sintéticos clásicos: mantiene las estructuras canabinoides anulares naturales y sus átomos de oxígeno.
- Canabinoides sintéticos no clásicos: abarcan moléculas cuya reorganización, adición o eliminación, con respecto a las estructuras prototípicas es más radical, o que tienen el reemplazamiento isostérico de un sustituto atómico.
- Canabinoides endógenos o endocannabinoides: estructura lipídica entre 12 y 18 átomos de carbono que se caracterizan por 3-4 insaturaciones y constituir precursores biosintéticos endógenos de liberación local cuyas concentraciones son dependientes del ambiente fisiológico.



1.3 Farmacocinética

La Farmacocinética, es el estudio de las acciones de una sustancia contenida en un medicamento sobre el organismo una vez se ha ingerido o administrado. La farmacocinética se puede designar también con el signo ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Una de las especialidades de la farmacocinética es la toxicocinética; su objetivo es estudiar los efectos de las sustancias químicas en el organismo.¹⁹

ADME

Absorción

La absorción es la entrada de un fármaco o droga al organismo desde su lugar de administración al torrente sanguíneo. Dependiendo de la vía de administración que se utilice será la velocidad con que el fármaco alcance concentraciones máximas en plasma.^{21, 14}

- Inhalación de humo: Siendo la vía más común de uso de *Cannabis* (en cigarrillos, pipas de agua o vaporizadores), la absorción es rápida y la cantidad absorbida depende de la forma como se fume; puede variar entre 10 y un 50% (en dosis totales que van de 3 a 13 mg⁵) según la profundidad de las inspiraciones y la retención de humo en los pulmones (un 30% del THC se pierde durante la combustión y entre un 10 y un 20% queda en la colilla, el resto se metaboliza en el pulmón). El CBD y el CBN tienen una biodisponibilidad por vía inhalada del 40%. Los efectos inician en pocos segundos y son completos antes de media hora.^{22,5,3}
- Vía Oral: la absorción por esta vía es más lenta e irregular, la biodisponibilidad del THC es menor ya que sufre metabolismo de primer paso y se destruye parcialmente por la acción del jugo gástrico. Las concentraciones plasmáticas pueden modificarse con el consumo de alimentos, sobre todo en el caso de grasas, las cuales pueden aumentar su absorción hasta un 90-95%.^{22,5,8,72}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

- Vía Intravenosa: el THC es liposoluble y por esta vía debe administrarse disuelto en alcohol en una solución salina. Llega a su concentración máxima de manera inmediata pues pasa directamente al torrente sanguíneo.
- Aerosol (Volcano®). La administración en aerosol aseguraría una absorción rápida y completa, y evitaría los efectos perjudiciales del humo. El THC administrado por esta vía mediante un inhalador a dosis fijas, ha demostrado efectos similares al THC administrado por vía intravenosa en rata (hipomobilidad, antinocicepción, catalepsia e hipotermia). En un estudio previo, la inhalación de cannabis con el vaporizador Volcano mostró una proporción de sustancias tóxicas inferior al humo del cannabis fumado.^{22,5,8}
- Vía Rectal: se ha administrado en forma de hemisuccinato de THC. El hemisuccinato se hidroliza gradualmente a THC y permite intervalos de administración de 24hrs. Tiene una biodisponibilidad aproximada del 13.5% en monos.^{22,5,8}

Distribución

El δ -9-THC presenta propiedades hidrófobas por lo que es muy soluble en lípidos. Esto le confiere unas características, en relación con su distribución en el organismo y con su eliminación, que le difiere de otras drogas de abuso. Es bastante inestable, pudiendo ser degradado por el calor, la luz, los ácidos y el oxígeno atmosférico, lo que podría explicar la pérdida de potencia que se produce durante su almacenamiento.³

Un 30% del THC ingerido es metabolizado mientras que el resto es captado desde el plasma por los tejidos. Cuando llega al torrente sanguíneo, se distribuye rápidamente por el organismo, primero a los tejidos más irrigados (cerebro, pulmón, riñón, hígado, bazo.etc). Las propiedades lipofílicas del THC permiten el paso a través de la barrera hematoencefálica.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

En el cerebro, los cannabinoides se distribuyen de diferente manera, se encuentran en altas concentraciones en la corteza (especialmente en el lóbulo frontal), en las áreas límbicas (hipocampo y amígdala), en las áreas sensoriales (visuales y auditivas), las áreas motoras (ganglio basal y cerebelo) y en el puente. EL THC persiste más tiempo en cerebro que en la sangre, el que queda en sangre se acumula en tejidos grasos, el THC acumulado va liberándose poco a poco a sangre, lo que este patrón farmacocinético explicaría la ausencia de síndrome de abstinencia.

Metabolismo

Los cannabinoides son metabolizados principalmente en el hígado, por medio del sistema del Citocromo 450, la subunidad CYP2C9 del citocromo es la encargada de metabolizar drogas y otras sustancias por medio de enzimas. Por la metabolización, se producen alrededor de 20 metabolitos, de entre los cuales, el principal es el 11-OH-THC, sustancia con actividad farmacológica semejante a la de su precursor el THC. Este metabolito circula unido, en elevada proporción, a la albumina de la sangre y podría ser el principio activo responsable de la mayoría de efectos en los consumidores crónicos.^{8, 10, 14}

Un nuevo paso metabólico por el hígado, que consta de la adición de un ácido glucoronico transforma estos metabolitos en compuestos conjugados sin actividad farmacológica.⁷¹

Eliminación

Los mecanismos de eliminación del δ -9-THC son bastante conocidos tanto en animales de experimentación como en el ser humano.

Solo una mínima cantidad de este compuesto es eliminada del cuerpo en su forma original, mientras que la mayor parte aparece en forma de metabolitos en heces (un 68%) o en orina (12%).



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

La mayoría de estudios sugieren que la eliminación del THC es de 56 horas en consumidores ocasionales y de 28 horas en consumidores crónicos. El THC-COOH es el metabolito urinario predominante; un 50% del mismo se excreta el primer día de la administración. El THC es reabsorbido al riñón y casi no se detecta en orina. El THC también aparece en otros líquidos biológicos como el sudor, la saliva y el cabello.^{1, 4, 6, 18}

La eliminación del 11-OH-THC es de 12 a 36 horas y la de THC-COOH es de 25 a 55 horas.²²

1.4 Farmacodinamia

Los efectos farmacológicos se deben a la interacción entre el medicamento y los componentes específicos del organismo llamados *receptores*. Los receptores son macromoléculas que pueden estar localizadas en la membrana celular o en el espacio intracelular, y que se combinan con el fármaco o droga para producir una reacción química cuya consecuencia es que modifica la función celular. Por lo tanto, para que el efecto biológico aparezca, debe ocurrir primero la unión del fármaco con su receptor. Esta interacción sucede por el establecimiento de uniones químicas, eléctricas o nucleares entre las partes activas de ambas moléculas.²³

La farmacodinamia se refiere a las acciones y efectos de los distintos aparatos, órganos y sistemas y sus mecanismos de acción bioquímico o molecular, sobre el medicamento o droga. Los efectos del THC se deben a las interacciones con receptores canabinoides, los cuales forman parte de un sistema endógeno conocido como Sistema Endocanabinoide, del cual se hablará más adelante.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Capítulo 2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS CANABINOIDES

En la actualidad, el sistema canabinoide es uno de los sistemas con mayor interés de estudio debido al creciente conocimiento de su implicación en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y patológicos.²⁴

Se cree que el δ 9-tetrahidrocannabinol (THC) es el canabinoide farmacológicamente más activo de la planta cannabis. La mayoría de los efectos del THC están mediados por sus acciones como agonistas sobre los receptores canabinoides del cuerpo.

La acción agonista significa que los receptores se activan, en contraste con la antagonista que es cuando se produce el bloqueo de los efectos de los mismos.^{14, 24}

Dadas las propiedades hidrófobas de los canabinoides, durante algún tiempo existió la idea de que su actuación sobre el organismo podría estar relacionada con una interacción con los componentes lipídicos de la célula.

Al principio, los canabinoides fueron considerados como uno más de los típicos compuestos del C21 presentes en *Cannabis sativa*. La definición actual empleada pone más énfasis en su estructura química y en la farmacología, y engloba otros compuestos con formas parecidas y cualquiera que actué sobre los receptores canabinoides, dando lugar a varias subcategorías químicas, según sus distintas estructuras, de compuestos naturales y sintéticos.^{14, 13, 11, 12}

El descubrimiento de los receptores para canabinoides permitió comprobar que las acciones mejor conocidas del THC sobre el organismo son mediadas por alguno de los dos tipos de receptores actualmente conocidos y que han sido denominados CB1 y CB2.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



2.1 Receptores Canabinoides

Se ha propuesto utilizar el término fitocannabinoide para los componentes naturales de la planta y endocanabinoide para los sintetizados en el interior de los animales, que serían los ligandos endógenos de los receptores canabinoides.^{14, 24}

Desde el punto de vista fitoquímico se han descrito más 70 derivados de tipo canabinoide farmacológicamente activos sobre el sistema nervioso central, de los cuales se han descrito 60 y entre los que destacan los de los tipos cannabigerol (CBG), cannabidiol (CBD, un fitocannabinoide no-psicoactivo común en algunas variedades de cannabis y que tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas, ansiolíticas y antipsicóticas), δ -9-THC y cannabinoil (CBN).^{14, 24}

En la actualidad se ha logrado reconocer los receptores específicos sobre los cuales actúa delta-9-THC (CB1 y CB2); clonados y descritos por Matsuda y cols. En 1990 y por Munro y cols. en 1993, respectivamente, y aislar una serie de sustancias sintetizadas por el organismo, cuyas propiedades farmacológicas se asemejan a las de los canabinoides y que, por ser agonistas de los receptores específicos también presentes en el organismo, reciben la denominación de endocanabinoides, cuya manipulación podría ser de utilidad terapéutica, ya que éstos no refieren los efectos psicotrópicos de la cannabis como tal.^{14, 13, 11, 12}

Ambos CB1 y CB2 pertenecen a la extensa familia de receptores acoplados a una proteína G (G-protein-coupled receptors, GPRC), son 44% similares en su secuencia de aminoácidos y aumenta un 68% en sus dominios transmembranales, sin embargo su localización y funciones particulares son diferentes.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



CB1

Identificado en 1990 por Matsuda, es miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G inhibitoras (Gi), la cual inhibe a la adenilato ciclasa, disminuye el flujo de canales de Calcio y facilita a los canales de potasio, por lo que consecuentemente inhibe a la neurona.^{2, 3, 8,10}

La activación del receptor CB1 causa inhibición reversible de la adenilato-ciclasa, a través de la inhibición de la conversión de ATP a AMP cíclico (AMPc), entre mayor efecto psicoactivo de la droga, mayor es la inhibición de la enzima, es decir, el grado de inhibición se correlaciona con la potencia del canabinoide. La unión de tetrahidrocanabinol al receptor CB1 bloquea la formación de AMPc y además regula el paso de iones que intervienen en la liberación de neurotransmisores.^{2, 3, 8,10}

La localización presináptica de los receptores CB1 sugiere que los canabinoides juegan un papel como moduladores de la liberación en la neurotransmisión de las terminales axónicas, ya que en estudios de mapeo en el cerebro de las ratas (Fig.4), han encontrado que los receptores CB1 se localizan principalmente en los axones y en las terminales nerviosas, mientras que se encuentran casi ausentes en las dendritas y en el soma de las neuronas (Iversen, 2003; 2004).

Los receptores CB1 se encuentran principalmente en las terminaciones de los nervios, tanto periféricos como centrales, así como en algunas glándulas (salivales y endocrinas), leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductores (testículo), gastrointestinales y urinario. En humanos, su gen se encuentra en la región q14-q15 del cromosoma 6, presentando una homología del 97.3% con el de la rata. Inhiben la liberación de otros neurotransmisores, de esta manera su activación protege al sistema nervioso contra la sobre-activación y sobre-inhibición provocada por los neurotransmisores.^{3, 14, 13, 11,12}

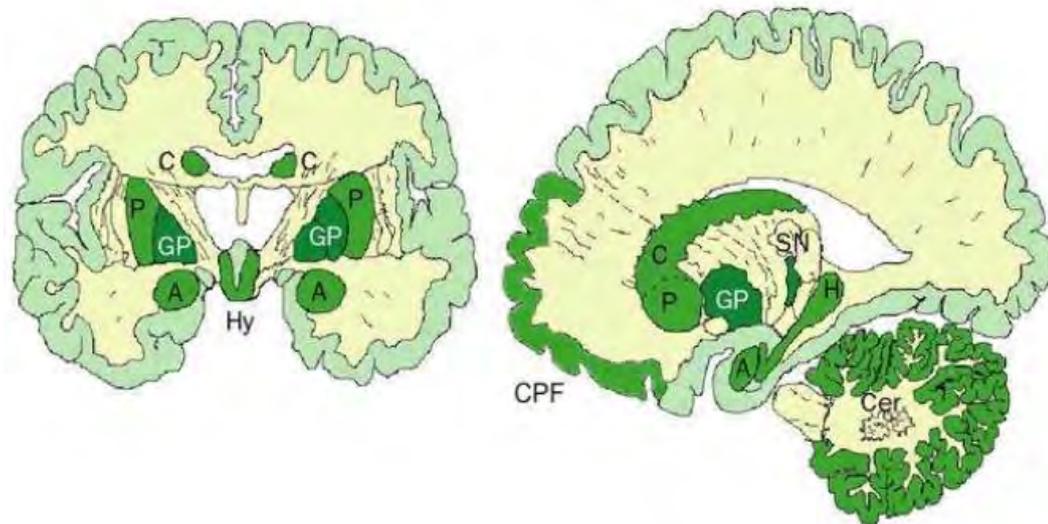


Fig. 4. ⁷¹ Canseco A.G. *Expresión del receptor CB1 en el cerebro; la concentración mayor (verde más intenso) está en Ganglios Basales, Globo Pálido (GP) y Sustancia Negra (SN); concentración moderada en Cerebelo (Cer), Hipocampo (H), Núcleo Caudado (C), Putamen (P), Hipotálamo (Hy), Amígdala (Am) y Corteza Prefrontal (CPF); menor en la corteza (verde claro) y muy poca en sustancia blanca (modificado de Baker, 2003).*

CB2

Los receptores CB2, denominados también receptores periféricos, se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas (Fig.5).^{14,13,73} Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y regulación del sistema inmunológico. Puesto que los compuestos que activan selectivamente los receptores CB2 (los agonistas de los receptores CB2) no causan efecto psicológico, se está convirtiendo cada vez más en blanco de la investigación de las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, como por ejemplo como analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico. Los efectos inmunosupresores de la marihuana pueden explicarse por la presencia de receptores CB2 en estos tejidos.

Además de los tipos de receptores ya comentados, los cannabinoides y endocannabinoides pueden actuar sobre receptores

vanilloides y, al parecer, sobre un nuevo tipo de receptores aun no identificados.

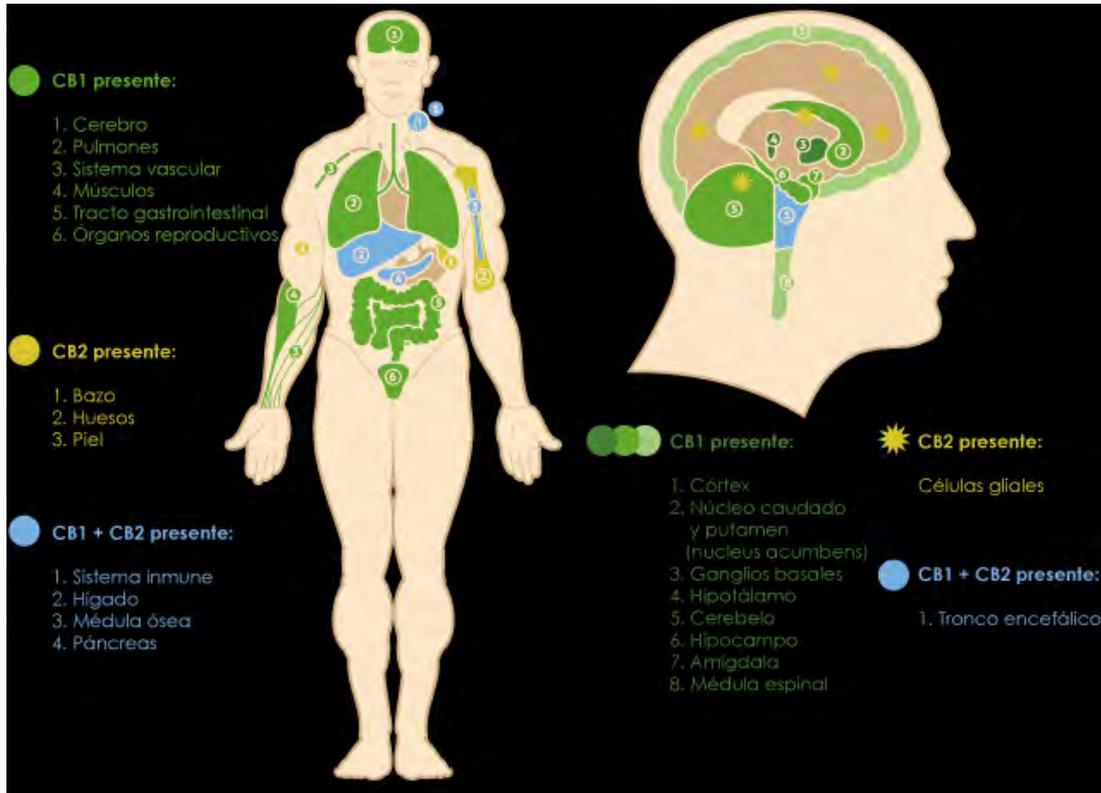


Fig.5



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



2.2 Endocannabinoides

Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, lo que los diferencia en estructura química de los fitocannabinoides de la planta de *Cannabis*. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran la anandamida (N-araquidonil-etanolamida, AEA), el 2-araquidonil-glicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidonil-etanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA). La anandamida y la NADA no sólo se acoplan a los receptores cannabinoides sino que también comparten la habilidad de la capsaicina, para activar los receptores vanilloides (TRPV1). De estos, la Anandamida es la más estudiada.^{8, 14}

Estos cannabinoides endógenos, se encuentran en pequeñas cantidades en el cerebro y otros tejidos, actuando como neuromoduladores.¹⁴

A diferencia de los neurotransmisores conocidos, los endocannabinoides son lípidos y no se van sintetizando y almacenando en las células nerviosas, sino que son generadas a partir de sus precursores y liberadas “a demanda” por la membrana fosfolipídica (en el instante en el que el sistema lo requiera).^{21,14}

Tanto la Anandamida, como el 2-AG, son sintetizados en las células postsinápticas como las células de Purkinje del cerebelo, las neuronas piramidales del Hipocampo en las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio; así como en algunas neuronas de la corteza. Al parecer, estas neuronas regulan sus entradas excitatorias e inhibitorias por la liberación de endocannabinoides. La síntesis se inicia por un flujo de Calcio a través de canales dependientes de voltaje o por la activación de una proteína G acoplada al receptor del neurotransmisor.^{8, 14}

Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización. En las células postsinápticas está presente la FAAH (hidrolasa de amidas de



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



ácidos grasos), enzima que degrada la anandamida y en las presinápticas la monoglicerido-lipasa, que degrada el 2-AG.¹⁴

Los endocannabinoides presentan un mecanismo de acción que se conoce como Señalización Retrograda en las sinapsis del SNC. Los endocannabinoides se liberan de la terminal postsináptica, llegan al espacio extracelular y estimulan de manera retrograda al receptor CB1 de la terminal presináptica. La activación de los receptores CB1 conduce a la inhibición transitoria de la neurotransmisión.¹⁴

2.3 Sistema Endocanabinoide

El sistema endógeno canabinoide (SEC) está constituido por los receptores canabinoides, sus ligandos endógenos y las enzimas que los producen e inactivan.^{24, 12,8}

En 1992 el grupo de Mechoulman identificó y caracterizó el primer endocanabinoide, la araquidonil etanolamida, denominado *anandamida* (AEA) (Fig.6); lípido que se sintetiza en demanda de los fosfolípidos de la membrana plasmática, y su perfil farmacológico es semejante al descrito por el δ -9-THC.^{21,22,25} Químicamente, la anandamida es la etanolamida del ácido araquidónico, lo cual habla claramente de su posible relación con las prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos y, en fin, con aquellos metabolitos que se desprenden al analizar la cascada del ácido araquidónico y que están implicados en importantes procesos como la inflamación, la función sanguínea, la contracción de músculo liso, etc.^{15,3}

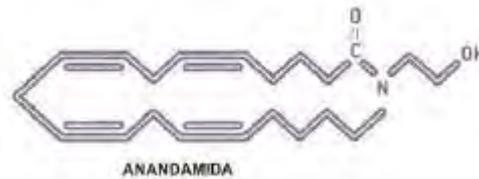


Fig.6 Estructura química de la Anandamida

Dado al amplio abanico de funciones fisiológicas en las que intervienen la anandamida y algunos otros canabinoides endógenos, no es difícil imaginar que éstos se constituyen en cabeza de serie para el desarrollo de nuevos fármacos. Agonistas y antagonistas de los receptores canabinoides ofrecen grandes esperanzas terapéuticas para enfrentar enfermedades hasta hoy intratables, o para diseñar alternativas a tratamientos actuales que resulten altamente riesgosos por su toxicidad. Actualmente se está trabajando en diferentes países del mundo en el diseño y síntesis de compuestos agonistas y antagonistas de anandamida, buscando moléculas que pudieran ser útiles para combatir

enfermedades del sistema nervioso central, de los sistemas gastrointestinales, cardiovasculares, endocrino, inmunológico, hematológico y con acción antiproliferativa.

En 1994 se aisló la oleamida (OLE) y se caracterizaron sus propiedades inductoras de sueño. Se ha encontrado que OLE es inactivada por la hidrolasa de ácidos grasos anidados (FAAH), y en concentraciones altas se une al CB1.^{25, 26}

En 1995 se identificó el segundo endocanabinoide, 2-araquidonil glicerol (2-AG), que también requiere calcio para su síntesis y es más abundante que la AEA en el SNC, también tiene actividad agonista completa hacia el CB1, por lo que es más potente que la anandamida (Fig.7).^{21, 25}

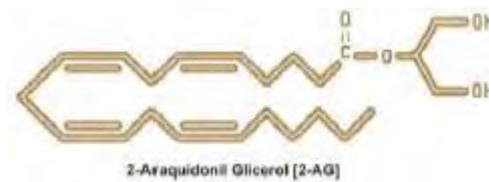


Fig.7 Estructura química de 2-araquidonil glicerol (2-AG)

Más recientemente se añadieron dos nuevos compuestos, un análogo del 2-AG, el noladin éter, y la virodhamina, los cuales representan el tercer y cuarto endocanabinoide, que se unen al receptor CB1 y, de acuerdo con modelos de experimentales con ratones, causa aumento en la ingestión de alimento; también tienen efectos antinociceptivos y antiproliferativos sobre las células cancerígenas de próstata, pero no está clara su presencia en el cerebro.^{28, 26, 12}

2.4 Síntesis y degradación de los endocannabinoides

La síntesis de los lípidos con acción canabinoide depende de diversos pasos enzimáticos, por ejemplo, la síntesis de anandamida se inicia con la activación dependiente de Ca^{++} de la N-acetil-transferasa (NAT). Esta reacción genera N-araquidonil-fosfatidil etanolamina (NAPE), el cual es sustrato de la fosfolipasa D hidrolizante de N-araquidonil-fosfatidil etanolamina (NAPE-PLD), enzima que sintetiza la araquidonil etanolamida (anandamida). La anandamida es degradada por la FAAH (amido hidrolasa de ácidos grasos).^{29, 9,26}

Por otro lado, el 2-AG es sintetizado a partir de fosfatidil inositol bifosfato (PIP2), compuesto que al ser hidrolizado por la fosfolipasa C se transforma en diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3). El DAG es sustrato de la diacilglicerol lipasa alfa ($DAGL\alpha$), enzima responsable de la síntesis del 2-AG. El 2-AG es degradado por la monoacilglicerol lipasa (MAGL) y por la FAAH.^{30,15}

Se sabe que la FAAH, es la enzima responsable de la degradación de la mayoría de los lípidos con acción canabinoide estudiados hasta ahora.

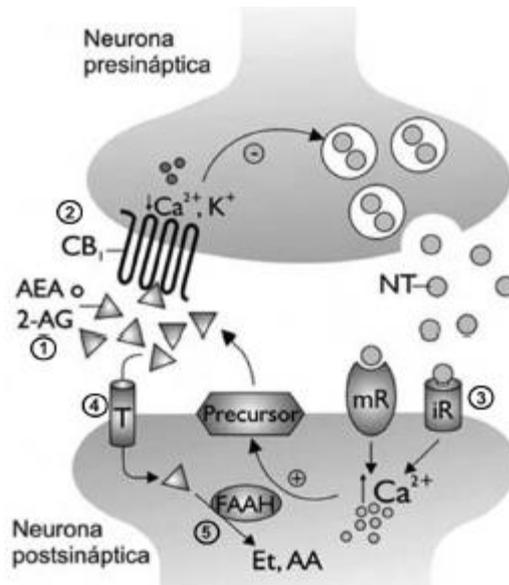


Fig.8⁷⁴ 1. Los endocannabinoides (AEA o 2-AG) se sintetizan como consecuencia de aumentos en el Ca^{2+} intracelular e 2. Interactúan con receptores CB_1 ubicados en las neuronas presináptica, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). 3. Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y metabotrópicos (mR). 4. Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); 5. Ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (et) y ácido araquidónico (AA)



2.5 Acción de los cannabinoides y endocannabinoides sobre el organismo

Sistema Nervioso Central

En el sistema nervioso central se expresan principalmente receptores CB1, y en menor cantidad receptores CB2. EL CB1 es el receptor más abundante del sistema nervioso central y tiene una localización predominante axónica, encontrándose prácticamente ausente a nivel del cuerpo neuronal y las dendritas, expresándose en las terminales sinápticas de neuronas dopaminérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas, colinérgicas, glutamatérgicas y GABAérgicas.^{32,25} Cuando una neurona recibe una señal excitatoria, se incrementan las concentraciones de Ca^{++} intracelular y esto desencadena que la célula sintetice y libere endocannabinoides, los cuales posteriormente se unen a los CB1 presentes en los axones que establecen contacto con la neurona especialmente en las terminales de las neuronas GABAérgicas, que transmiten eferencias inhibitoria.³³

La activación del CB1 inhibe la liberación de una amplia variedad de neurotransmisores, por medio de un mecanismo conocido como “supresión de la inhibición inducida por la despolarización” o DSI (*depolarization induced suppression of inhibition*), que es una forma de señalización retrograda, en la que los endocannabinoides que se liberan pueden inhibir de manera transitoria la entrada de otras aferencias excitatorias, ya que al activarse los receptores CB1 se inhiben los canales de calcio (Ca^{++}) y se activan los canales de potasio (K^{+}), lo cual hiperpolariza a la neurona, y de esta forma se inhibe la liberación del GABA por parte de la terminal nerviosa esto sugiere que los endocannabinoides participan en la regulación de la liberación de neurotransmisores por parte de las terminales nerviosas. De esta manera la neurona postsinápticas es capaz de modular la entrada de estímulos tanto inhibitorios como excitatorios^{3, 14,32}

Por tanto, el sistema endocanabinoide desempeña un papel relevante dentro de los procesos que permiten la supervivencia o estabilidad de una conexión sináptica que guarda una relación con los fenómenos de potenciación a largo plazo (*LTD o long term potentiation*) y depresión a largo plazo (*LTD o long term depression*), mediados por la transmisión excitatoria (glutamatérgica) esta acción sugiere que el sistema endocanabinoide tiene una función neuromoduladora y participa en la formación de memorias (memoria reciente y aprendizaje).^{26,32}

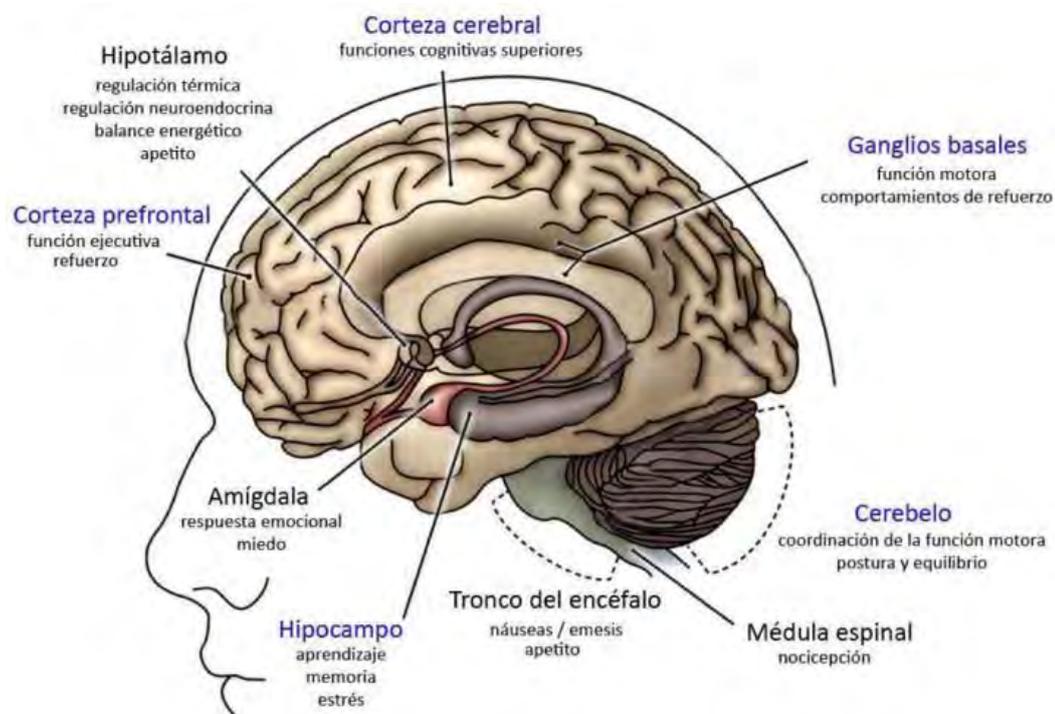


Fig.9 Regiones en donde se expresa CB1 y funciones en las que interviene ³⁴

La expresión del receptor CB1 en las áreas cerebrales que son parte del circuito de la recompensa explica por qué la activación del sistema endocanabinoide refuerza conductas relacionadas con una sensación de placer, como la alimentación y la conducta sexual.^{3, 12,15}

El receptor CB1 es abundante en el cerebelo y también en las proyecciones de las neuronas GABAérgicas de los ganglios basales, particularmente en el estriado y en los axones de las neuronas



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

glutamenérgicas del núcleo subtalámico, cuyos axones se dirigen hacia el globo pálido. De esta forma el sistema canabinoide puede modificar el funcionamiento de las vías directas e indirectas de los ganglios basales, que se encargan de activar e inhibir la corteza motora, respectivamente^{35, 37}, así como en las funciones cerebrales superiores (Gnasia, Praxia, Afasias, Organización del lenguaje, Planificación, Capacidad de Abstracción, Resolución de problemas, Capacidad Judicativa, Memoria, Atención).

Sistema Inmune

En 1993 se describió en los macrófagos del hígado la expresión de un receptor periférico con afinidad a los canabinoides, el cual difería del receptor encontrado a nivel del sistema nervioso central.^{6, 3}

Las células del sistema inmune no solo cuentan con receptores de canabinoides, también tienen la capacidad de sintetizar, capturar y degradar a los endocannabinoides. Su expresión es mayor en los linfocitos B, seguidos de las células asesinas naturales (células NK), los monocitos, los neutrófilos y los linfocitos T CD8 y T CD4, además en las células del timo, bazo y otros tejidos linfoides.^{37, 3}

Como ocurre en otros tejidos y células, en las células del sistema inmune los receptores CB2 y CB1 ejercen acciones inhibitorias mediante la disminución del AMPc, lo cual en términos generales se traduce en un estado de supresión de la actividad celular. La respuesta de las células tejidos que componen el sistema inmune a la estimulación con canabinoides es compleja y dependerá de factores como el linaje celular, el tipo y concentraciones del compuesto y la estimulación concomitante con diversos antígenos.²⁶

Los agonistas del CB2 tienen la capacidad de disminuir la adhesión de leucocitos a la barrera hematoencefalica.³⁸ Además, la anandamida y los agonistas CB1 sintéticos disminuyen la liberación de mediadores proinflamatorios por parte de las células de la glia y favorecen la síntesis de factores antiinflamatorios en los astrocitos. El efecto que tienen los



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



endocannabinoides sobre la replicación de los linfocitos sigue un patrón bifásico. Si bien tienden a disminuir la proliferación de estas células, también se han reportado que en concentraciones muy bajas pueden incrementar la replicación de los linfocitos B y T.^{38, 37,26}

Estos derivados lipídicos influyen en la función de los neutrófilos y pueden modificar el equilibrio que se establece entre la respuesta inmune celular (TH1) y la respuesta humoral (TH2).³⁷

Por lo tanto, la activación del sistema endocanabinoide tiende a limitar la actividad del sistema inmune, pues disminuye la liberación de citosinas proinflamatorias, la actividad de los neutrófilos y otras células inmunes, así como la replicación de linfocitos T y B.²⁶

Sistema Respiratorio

Ciertos efectos nocivos del consumo de cannabinoides se asocian principalmente al humo del cigarro de marihuana. En fumadores crónicos se tienen síntomas de bronquitis como tos, sibilancias, producción de esputo y enfisema.³

La anandamida, es sintetizada y liberada en los tejidos bronquiales y pulmonares, mientras que en el endotelio de la vasculatura pulmonar, en las terminales nerviosas que inervan el musculo liso de las vías respiratorias y en las células del epitelio pulmonar se expresan los receptores CB1, el CB2 y el TRPV1.³⁹

Datos disponibles sugieren que la anandamida y los cannabinoides exógenos son capaces de atenuar el broncoespasmo, el reflejo tusígeno inducido por la capsaicina, el edema de las vías respiratorias y la respuesta inflamatoria a nivel local, efectos ligados a la estimulación de los CB1 y CB2.^{40,39}

Sistema Cardiovascular

Los cannabinoides tienen una amplia distribución en el sistema cardiovascular. El CB1 se expresa en el miocardio, el endotelio coronario y las células de músculo liso de las arterias.⁴⁶ La estimulación del CB1 provoca un incremento en la frecuencia cardiaca, y la activación del sistema endocanabinoide ocasiona la relajación del músculo liso vascular, experimentos realizados en modelos animales muestran que dicha activación ocasiona la relajación del musculo liso vascular, es posible que la acción vasodilatadora se explique en parte por cambios en la liberación de NO.⁴⁷

Sistema Estomatológico

Los efectos orales del uso de marihuana pueden ser devastadores, ya que la naturaleza acida de la droga, el efecto de disminución del flujo salival, su propensión a causar ansiedad de consumir bebidas carbonatadas, provoca el apretamiento y rechinar dentario y su larga duración conduce a periodos extendidos de higiene oral deficiente, se le ha asociado con caries rampante, caries en las caras libres vestibulares de los dientes y en las superficies interproximales de los dientes anteriores.^{48,49}

En la boca, los derivados del *cannabis*, pueden producir, al igual que el tabaco, hiperqueratosis, leucoplasias (Fig.10), tinciones dentarias, sequedad bucal e infecciones dentarias y predisposición a neoplasias bucales malignas (Fig.11).



Fig.10 ⁷⁵



Fig.11 ⁷⁶ Repercusiones en la cavidad oral por Xerostomía

Las unidades secretoras de las glándulas salivales, llamadas acinos, son continuas con un sistema ductual que conduce la saliva bucal (Fig.12)⁴⁸. La secreción de la saliva es controlada por el sistema nervioso autónomo.

El Sistema nervioso parasimpático ejerce su función a través de la activación de receptores muscarínicos en las glándulas salivales a través de impulsos en la cuerda del tímpano con la liberación de acetilcolina. El sistema nervioso simpático induce la secreción de saliva por la liberación de noradrenalina que estimula receptores adrenérgicos Alfa y Beta. En ambos casos la secreción salival depende de la contracción de las células mioepiteliales ubicadas en los acinos y los conductos intercalares.^{48, 49}

Se encontró la presencia de receptores CB1 en el sistema ductual con ausencia de inmunomarcación de los mismos a nivel acinar, mientras que los CB2 se encuentran tanto a nivel acinar como ductual. Los CB1 identificados a nivel ductual muestran una distribución homogénea en los conductos intercalares de la glándula submaxilar. Su distribución en los túbulos contorneados granulares es claramente basal, mientras que su distribución en los conductos estriados es moderada a nivel

citoplasmático y más fuerte en la superficie apical. Con respecto a los CB2, su distribución en los conductos estriados y túbulos contorneado granulares es casi idéntica a la de los CB1 pero su inmunomarcación es mayor.^{48, 49}

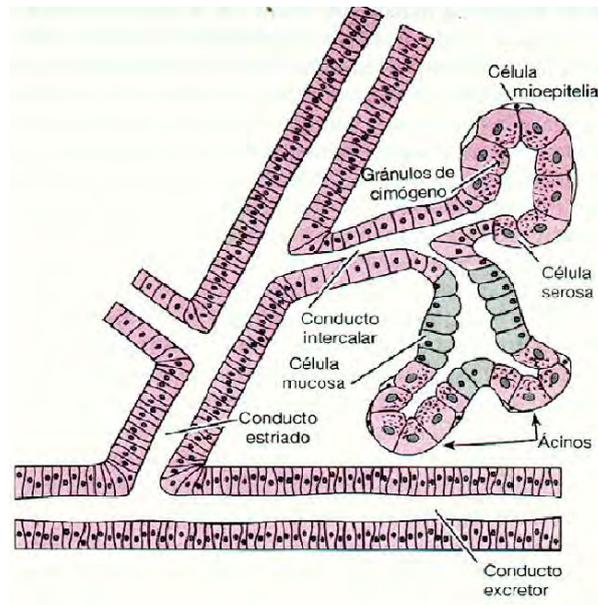


Fig.12 Sistema ductual y un acino de la glándula salival submandibular.

La presencia de estos receptores de cannabinoides en la glándula submaxilar sugieren que los efectos inhibitorios de la secreción salival causados por la marihuana podrían ser desencadenados localmente a partir de la activación de los mismos.^{48, 49}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

Interacción con otros sistemas

Estudios básicos muestran la interacción de la anandamida en la inhibición de distintas hormonas como:

- La Prolactina, hormona peptídica secretada por las células lactotropas de la hipófisis anterior, que actúan sobre la glándula mamaria favoreciendo la producción de leche y sobre el cuerpo lúteo, estimulando la síntesis de progesterona.⁴³
- Disminución de los niveles séricos de las hormonas tiroideas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), las cuales participan en el flujo sanguíneo ligadas principalmente a las proteínas de la sangre.^{41,42}
- Reduce la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas, lo cual se traduce en una menor síntesis de LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona folículo estimulante), afectando de esta forma la producción de testosterona de las células de Leydig y el proceso de espermatogénesis.²⁶
- En el sistema reproductor femenino, la presencia de ambos receptores CB1 y CB2 es esencial para el desarrollo del embrión preimplantario. El CB1 participa en la comunicación que se establece entre el embrión y el endometrio durante el proceso de implantación, y el CB2 se vincula con el proceso de diferenciación de la masa celular.^{45,26}
- A nivel de recompensa, los endocannabinoides tienen la propiedad de incrementar la liberación de dopamina y reforzar las conductas hedónicas, incluyendo la alimentación. El incremento de estos mediadores podría contribuir al proceso de motivación e inicio de las conductas necesarias para la obtención de alimentos y así poder obtener energía.^{44,26}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Capítulo 3. UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

La historia del uso de la marihuana con fines terapéuticos se remonta al año 4000 a.C, cuando fue incluida en la farmacopea china del emperador Sheng-Nung debido al beneficio que mostraba su uso en afecciones como los calambres, el dolor reumático y el menstrual. Desde entonces y hasta 1925, cuando en la Convención de Génova se incluyó en la lista de drogas ilegales y peligrosas, se utilizó en tratamientos tan diversos como el del dolor, las convulsiones, los espasmos y el vómito.⁵⁰ La planta reapareció cuando estuvo en auge su uso recreativo en la década de los 60's, lo que despertó interés en la comunidad científica, que desde 1964 se encargó del aislamiento y análisis de sus componentes. Aunque fue necesario esperar hasta los 90's para encontrar evidencia de una serie de receptores de membrana y sustancias endógenas que proporcionaban información sobre la existencia de un sistema endocanabinoide en el sistema nervioso.^{3,4} Los avances en el conocimiento del funcionamiento de este sistema, así como también el mayor conocimientos de los cannabinoides presentes en la planta y la interacción de éstos sobre el sistema endocanabinoide, ha conducido a la producción de sustancias de origen sintético que están siendo ensayadas como alternativa de uso terapéutico.(Tabla1)

Tabla1. Posibles Usos Terapéuticos del Cannabis y sus derivados

Patología sobre la que actúa	Canabinoide
Desarrollo y progresión de tumores en el cáncer	Cannabidiol
Náuseas y Vómito como consecuencia de la quimioterapia en el cáncer	Dronabinol, Nabilona, THC
Trastornos de ansiedad, insomnio y epilepsia	Cannabidiol
Esclerosis Múltiple	Cannabidiol, Sativex, δ -9THC, HU-211
Anorexia, dolor y caquexia asociada al VIH	<i>Cannabis</i> fumado
Presión intraocular, Glaucoma	Abn-CBD, CBG-DMH, WIN 55, 212-2, δ -9THC, Cannabidiol, HU-211
Dolor crónico y condiciones terminales	THC, Nabilona, Cannabidiol
Isquemia cerebral	WIN 55, 212-2,



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



3.1 Efectos farmacológicos de los cannabinoides

Los efectos farmacológicos *in vivo* de los cannabinoides y el conocimientos actual sobre los mecanismos de acción de los mismos se ha desarrollado en modelos animales, lo que hace que los datos no sean absolutamente extrapolables a la especie humana, ya que los efectos finales de estos compuestos en el humano difieren de los efectos que puedan observarse en animales, en especial los conductuales, psicológicos, en diferentes órganos y sistemas. Los cannabinoides presentes en el humo de la marihuana provocan un amplio rango de efectos somáticos en el humano, en el aparato cardiovascular (taquicardias supraventriculares), aparato respiratorio (efectos irritativos, a pesar de las propiedades broncodilatadoras de los cannabinoides), y en el ojo (efectos irritativos debidos al humo y disminución de la presión intraocular). La exposición crónica produce además, alteraciones endocrinológicas y metabólicas.^{15, 3}

Efectos conductuales

Los efectos conductuales de la inhalación de humo del *Cannabis* en humanos son realmente complejos y dependen de muchas variables (la personalidad del consumidor, el ambiente de consumo, las expectativas, etc...). En general puede decirse que los efectos conductuales de esos compuestos a dosis bajas son de tipo depresor, pero que se convierten en excitatorios tras estímulos mínimos (hiperreflexia o hiperestimulación), y que a dosis altas, los efectos predominantes son claramente de tipo depresor.^{3, 13}

Efectos sobre la actividad locomotora

Estos puede ser resultado de la interacción de los cannabinoides con receptores CB localizados en cerebelo y en los ganglios basales, en particular en regiones que procesan comportamientos motores y regulan información sensorio-motora.^{3, 13}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Efectos sobre la temperatura corporal

Como la mayoría de los depresores del SNC, los THC inducen hipotermia en animales normotérmicos. Está demostrado que los efectos sobre la temperatura se alcanzan con dosis menores que las que producen efectos conductuales, ya que al igual en los efectos sensorio-motores, los receptores CB interactúan en el centro hipotalámico regulador de la temperatura, aunque hasta el momento se desconoce el mecanismo íntimo de este efecto.

Efectos sobre la memoria

El consumo regular de marihuana se ha relacionado con fallas en distintos dominios cognitivos; sin embargo, los resultados de las investigaciones no han dado resultados consistentes.

Atención

N.Solowij *et al.*⁵¹ compararon las funciones atencionales de sujetos no consumidores de marihuana con sujetos con uso diario por un periodo muy prolongado (23 años) o prolongado (10 años). Después de 17 horas de abstinencia, el grupo con consumo muy prolongado (23 años) tuvo un desempeño más bajo en las pruebas de atención sostenida, mientras que el desempeño atencional de los usuarios diarios por un periodo prolongado (10 años) no difirió significativamente del registro en el grupo control.

Aunque son bastantes las investigaciones que indican déficits en la atención sostenida en los usuarios habituales de marihuana, este resultado no ha sido replicado en forma consistente y tampoco se ha especificado claramente cuanto tiempo tienden a permanecer estas alteraciones.⁵²

Coefficiente intelectual

Los hallazgos más recientes sugieren que la dependencia a la marihuana, o el empleo cuatro o más veces a la semana durante intervalos de tres o



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



más años, podría ocasionar un deterioro en el coeficiente intelectual, que es más evidente si la dependencia inició antes de los 18 años.

La presencia de receptores en áreas cerebrales (fundamentalmente hipocampo) ha hecho que el estudio de las alteraciones en la memoria inducida por cannabinoides sea un área de máximo interés.^{3, 51}

Efectos sobre la conducta alimenticia-Sistema de recompensa

Uno de los comentarios más frecuentes es que los consumidores de *Cannabis* presentan un ansia por comer dulces.

Prospéro *et al.*⁵³ han demostrado que la administración de endocannabinoides como la anandamida y la oleamida en el NAC (núcleo Accumbens) facilita la ingestión de alimento, lo cual muestra que estos cannabinoides ejercen un efecto reforzante. Las drogas de abuso ejercen sus efectos reforzantes debido a que estimulan el sistema de recompensa, este sistema es el responsable de la sensación subjetiva de placer y bienestar ante diversos estímulos, como la ingesta de alimentos, la actividad sexual y el consumo de drogas de abuso, legal o ilegal. Este circuito está conformado por las neuronas de una región cerebral llamada área ventral tegmental (ATV) ubicada en el mesencéfalo, las cuales se comunican con las neuronas del NAC en el cerebro basal anterior. Las neuronas del ATV sintetizan y liberan dopamina, neurotransmisor que es esencial en el funcionamiento del sistema de recompensa. La dopamina liberada por las proyecciones de las neuronas del ATV activa al NAC, lo cual ocasiona que se sinteticen endocannabinoides y opioides, moléculas que contribuyen a generar la sensación de placer (Fig.13).²⁶

La recompensa es la sensación gratificante que se presenta una vez alcanzada la meta establecida (reforzador). La selección de una conducta para obtener un reforzador que restituya la homeostasis del organismo está matizada por el valor que tiene el reforzador (sistema de recompensa) y la aversión y ansiedad que produce el no obtener el reforzador (sistema de defensa). El valor reforzante del estímulo

dependerá de las necesidades internas del organismo; por ejemplo, el hambre aumenta el valor reforzante de los alimentos. Así, el reforzador que aumenta la probabilidad de que el sujeto exhiba la conducta que le permitirá obtener dicho reforzador es un reforzador positivo. Las drogas de abuso, ejercen sus efectos reforzantes debido a que estimulan el sistema de recompensa.^{26, 51}

Los modelos animales han demostrado que el δ -9-THC ocasiona un incremento en la liberación de dopamina en estructura del sistema de recompensa, acción similar a la que ejercen otras drogas de abuso.²⁶

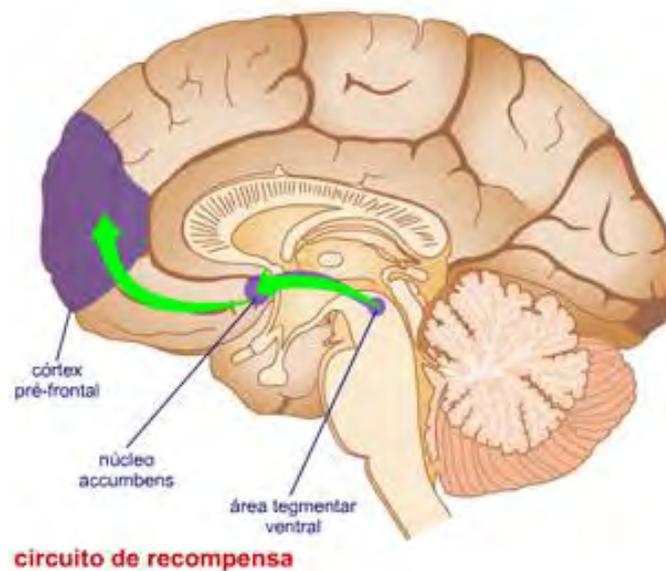


Fig.13

Efecto analgésico

Se trata de uno de los efectos mejor caracterizados de los cannabinoides. Desde los primeros estudios científicos sobre los THC se sabe que poseen actividad analgésica y, en general, que los metabolitos 11-OH son más potentes que los compuestos iniciales.

El efecto analgésico de los cannabinoides está asociado con la activación secundaria de receptores a opioides y es mediado por el receptor CB1. Los endocannabinoides son liberados por el cerebro cuando se estimula eléctricamente la sustancia gris periacueductal, lo que podría tener relación con la observación de que la administración de algunos



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

canabinoides en animales de experimentación puede producir analgesia espinal, supraespinal y periférica, tal vez por supresión de la actividad de las neuronas nociceptivas ubicadas en la médula espinal y en el tálamo.⁶

Los estudios de laboratorio revelan que, efectivamente, la marihuana y los canabinoides tienen propiedades analgésicas. Su efecto antinociceptivo es evidente en modelos de *dolor agudo* (sacudida de la cola, plancha caliente, calor radiante), en modelos de dolor por lesión tisular persistente (formalina, carragenina, capsaicina) y en modelos de dolor neuropático (lesión nerviosa, ligadura del nervio espinal). La magnitud de su efecto depende de la dosis y del modelo empleado.⁵⁴

Los mismos estudios establecen que en pacientes con dolor crónico, la marihuana es un producto relativamente eficaz y seguro; además de reducir la intensidad del dolor, mejora el sueño y la calidad de vida de los pacientes.⁵⁵

Un punto por considerar es que el dolor crónico de tipo neuropático suele ser resistente a los tratamientos convencionales, que incluyen antiinflamatorios no esteroideos (AINES), opioides y adyuvantes (antidepresivos, anticonvulsivos). De 10 a 15% de los pacientes con dolor crónico, en especial de tipo neuropático y artrítico, recurre a la marihuana porque los tratamientos convencionales no logran un control satisfactorio de su dolencia.⁵⁶

Esclerosis múltiple

Es la enfermedad neurológica discapacitante más frecuente en adultos jóvenes.

Se clasifica como una enfermedad autoinmune inflamatoria de tipo neurodegenerativo, que se caracteriza por inflamación crónica, desmielinización y gliosis (cicatrización). Las lesiones de la esclerosis múltiple están diseminadas, afectan cualquier parte del sistema nervioso central, en especial la sustancia blanca en hemisferios cerebrales, nervios ópticos, tallo cerebral y médula espinal, lo que determina una gran



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

variabilidad en su expresión, en el pronóstico y en la respuesta al tratamiento.

Un estado generalizado de espasticidad, acompañado de un dolor sordo, son las manifestaciones prevalentes de la esclerosis múltiple, y causas importantes de discapacidad y deterioro en la calidad de vida de los pacientes.

Los ensayos clínicos controlados, así como los estudios de extensión en diseño abierto a más largo plazo, han mostrado que los extractos de *Cannabis* reducen significativamente la espasticidad y los síntomas relacionados con ella (espasmos, rigidez, dolor, alteraciones del sueño, etc.). El efecto benéfico parece derivarse tanto de una acción relajante muscular como de un efecto neuroprotector y antiinflamatorio.²⁵ En estos pacientes se aprecia un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, sin evidencias de tolerancia, abuso o adicción, de hecho, la formulación farmacéutica (Sativex) que combina δ -9-THC y cannabidiol (ambos componentes primarios de la *Cannabis sativa*) en proporción 1:1, administrada mediante pulverizaciones bucales, ya ha sido autorizada en varios países, entre ellos España, para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

Náusea y vomito

Para este padecimiento, la marihuana ha tenido un uso medicinal recurrente. Ahora se sabe que, efectivamente, la marihuana tiene propiedades antieméticas significativas. Es capaz de atenuar el vómito inducido experimentalmente en diversas especies de animales, como gatos, cobayos y hurones.²⁶

El efecto antiemético se atribuye a una activación tanto central (tracto solitario) como periférica (gastrointestinal) de los receptores CB1, lo que disminuye claramente la motilidad gastrointestinal.⁵⁷ El efecto antiemético no solo depende de la presencia de δ -9-THC; se ha demostrado que el cannabidiol, que no actúa primariamente en los receptores CB1, controla el vómito y el arqueo producido



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



experimentalmente con cisplatino, un quimioterapéutico de uso frecuente.^{57, 26}

Efecto sobre el ojo

Aparte del efecto irritante del humo del sujeto que está fumando o de la exposición cuando se está en ambientes cerrados, tanto los cannabinoides naturales como la anandamida disminuyen la presión intraocular e inducen hiperemia conjuntival.⁶

El glaucoma es una enfermedad causada por la presión intraocular, la cual puede terminar en ceguera por afección del nervio óptico. El tratamiento del glaucoma está dirigido a la disminución de la presión intraocular, esto generalmente con fármacos que faciliten el drenaje del humor acuoso, disminuyendo su producción o por ambas vías.⁵⁸

El descubrimiento de que la marihuana tenía la acción de disminuir la presión intraocular fue por estudios hechos a cargo de la DEA y la Universidad de California los cuales en realidad iban dirigidos a la posibilidad de encontrar alteraciones fisiológicas específicas para identificar a los consumidores de marihuana. En estos estudios se observó que la disminución de la presión intraocular era hasta de un 45% a los 30 minutos de haberlo fumado durando el efecto de 4 a 6 horas, sin tener relación con la dosis administrada.⁵⁹

Efectos antineoplásicos

No es nueva, por supuesto, la idea de emplear cannabinoides y/o endocannabinoides en el tratamiento del cáncer.

Los investigadores han propuesto diferentes mecanismos a través de los cuales los cannabinoides y los endocannabinoides ejercen su acción anticancerígenas. Una de las formas que ha resultado útil para conseguir la acción antineoplásica de los endocannabinoides es el bloqueo de las enzimas que inactivan dichos compuestos. Se ha demostrado que los niveles de cannabinoides endógenos, principalmente anandamida, resultan ser considerablemente más altos en células cancerosas y premalignas



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

que en tejidos normales. Así, se han hecho intentos por incrementar la concentración local de endocannabinoides en las células tumorales, bloqueando su sistema de transporte o las enzimas que los inactivan.

El bloqueo del metabolismo de la anandamida puede resultar útil en el control del cáncer, ya que además de incrementar los niveles de este endocanabinoide, evita la generación de etanolamina. Sin embargo, se ha observado que las sustancias hasta ahora ensayadas para bloquear las enzimas que degradan la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol, así como el inhibidor del transporte de anandamida VDM11, tienen algunos efectos colaterales diversos e inespecíficos, lo cual hace pensar en diseñar modificaciones estructurales de dichos compuestos con el propósito de conseguir una acción más específica y limpia sobre la degradación y transporte de los endocannabinoides.

Los cannabinoides exógenos pueden atacar directamente las células cancerosas a través de su unión a receptores CB, afectando así las rutas de señalización celular, lo cual puede inducir la supresión del crecimiento celular, así como su muerte, o inhibir la migración.

Alzheimer

En los últimos años, las estructuras endocannabinoides han sido de especial interés debido a los potenciales efectos terapéuticos que tienen en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. La característica principal de estas enfermedades es lenta y progresiva pérdida neuronal en áreas específicas del cerebro; además, pueden causar disfunciones cognitivas, motoras o comportamentales⁶¹, debido a factores tan diversos como la deposición beta amiloide (β A), la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, la neuroinflamación, entre otros.

Una de las enfermedades neurodegenerativas más conocidas es la Enfermedad de Alzheimer (EA), que podría conceptualizarse a través de tres características principales: la presencia de deposición de pequeños péptidos β A en forma de placas neuríticas, la acumulación intraneuronal



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



de proteína Tau (PT) hiperfosforilada en forma de ovillos neurofibrilares y la pérdida de sinapsis funcionales como consecuencia de las dos condiciones anteriores.⁶²

En la actualidad se ha creado gran expectativa por los potenciales de los medicamentos dirigidos al sistema endocanabinoide, ya que no sólo han logrado los resultados de los fármacos actuales, sino que además han mostrado en ocasiones una mayor potencia en el alivio de los síntomas (ejemplos de estos son los casos relatados por Aso et al.⁶³), en los que intervenciones con Dronabinol y Nabilona – canabinoides sintéticos agonistas de los receptores del sistema endocanabinoide– mostraron una disminución en las alteraciones comportamentales, incluso en casos que antipsicóticos y ansiolíticos mostraban pocos resultados. Además, se demostró que contribuían al aumento de peso en estos pacientes con EA, debido a que estimulan el apetito.⁶³

Parkinson

Otra enfermedad neurodegenerativa de gran interés en el campo médico es la enfermedad de Parkinson (EP), que afecta la neurotransmisión dopaminérgica en los ganglios basales y la sustancia negra, produciendo alteraciones motoras como bradicinesia, rigidez y temblores.⁶⁴ Los esfuerzos terapéuticos actuales en la EP se centran en la administración de precursores de la dopamina como la Levodopa, aunque se ha visto que con el tiempo su uso pierde eficiencia e incita la aparición de un estado disquinético caracterizado por movimientos involuntarios.⁶²

Con respecto a las etapas tempranas de la enfermedad, se ha descubierto que existe una desensibilización de los receptores CB1, que hace vulnerable al sistema nervioso, debido a la falta de inhibición glutamatérgica que lleva a cabo el sistema endocanabinoide.⁶⁴ Sin embargo, en las etapas avanzadas se ve una hiperactivación de estos receptores.

Sobre este punto, se ha llegado a señalar la importancia de generar nuevos tratamientos con compuestos que bloquean



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

selectivamente los receptores CB1, combinándolos con otros que ofrezcan acciones antioxidantes para prevenir el daño neuronal a causa de Especies Radicales de Oxígeno (ROS), como por ejemplo δ -9-THCV junto con el CBD.

Para sintetizar las propiedades benéficas de las sustancias canabinoides en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, se hará referencia a los mecanismos a través de los cuales ejercen su función neuroprotectora, a saber, la reducción de excitotoxicidad, la neuroinflamación, sus propiedades antioxidantes y su acción agonista de la acetilcolina.

- Cuando hay una sobreproducción de glutamato, éste activa los receptores NMDA, AMPA y Kainato, permitiendo la entrada de calcio a la célula, el cual, en grandes cantidades, genera daño excitotóxico.⁶² La estimulación de sistemas canabinoides evita esta sobreproducción de glutamato⁶⁴, por lo que se convierten en antagonistas de estos receptores y previenen la neurotoxicidad que se genera en estos casos.⁶¹
- Por su parte, la neuroinflamación se da cuando hay una constante producción de citoquinas por parte de las células gliales, ya que se producen moléculas proinflamatorias. En estos casos, los canabinoides pueden reducir la producción de estas citoquinas, gracias al control de migración de células microgliales y la modulación de la toxicidad de éstas.^{64,61}
- Otra de las complicaciones que generan daño neuronal es la alteración en las mitocondrias de los complejos de proteínas en la cadena respiratoria, que puede llevar a un escape de electrones, permitiendo la producción de especies radicales de oxígeno que exceden la capacidad antioxidante de la célula. En estas circunstancias, se crean condiciones de neurotoxicidad en la célula que pueden ser atenuadas con antioxidantes, como por ejemplo, el CBD y el THC, que han dado resultados como agentes antioxidantes.^{60, 62, 64}



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



- Por último, dado que en enfermedades como el Alzheimer hay una reducción del neurotransmisor acetilcolina, cannabinoides como el δ -9THC, que funciona como un inhibidor de la acetilcolinesterasa, pueden ser de utilidad e incluso generar beneficios adicionales.^{61,}

63

3.2 Formas farmacéuticas.

El uso de la marihuana medicinal es legal en algunos países, entre ellos los Estados Unidos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel y Portugal. En California (EUA), desde 1996, su uso es legítimo y se le considera un apoyo en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades.²⁶ En el mismo país, la marihuana no cuenta con la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso medicinal; de hecho, la clasifica como sustancia controlada nivel I, considerando que tiene el potencial de abuso y que no se tiene información válida sobre su seguridad. Dicha oficina señala que la marihuana es dañina para la salud y que, además, se dispone de medicamentos alternativos que pueden ser utilizados en tanto se reúne más información sobre la seguridad de la misma.

En México sería pertinente la autorización de protocolos de investigación básica, ya que surgen numerosas interrogantes sobre su potencial biológico; asimismo, es preciso que se lleven a cabo ensayos clínicos formales, controlados, para determinar si la marihuana botánica (inhalada o por vía oral) es un recurso terapéutico útil para mitigar el dolor crónico y el “padecer” de pacientes con enfermedad terminal.^{26, 65}

Actualmente están en uso médico dos agonistas de los receptores cannabinoides (el Dronabinol y la Nabilona), un extracto de *Cannabis* (el Sativex) y un antagonista de los receptores cannabinoides (el rimonabant).

Cinco compañías Farmacéuticas han iniciado pruebas para la evaluación de análogos de cannabinoides: Pharms Corp., GW-Pharmaceuticals Pfizer-USA, Solvay Pharmac. Netherlands y la Bayer

USA-Alemania. La Pharms Corp. utiliza el derivado HU-211 en fase II para el tratamiento de traumas cerebrales y recuperación de funciones neurológicas. En vías de desarrollo se encuentran cannabinoides de segunda generación, PSR-211092 y PSR-211095, para tratamiento de isquemia cerebral. La Bayer AG ha lanzado, para su evaluación en fase clínica, el cannabinoide agonista BAY 38-7271 para tratamiento de isquemias y traumas cerebrales.^{66, 15}

Dronabinol

Es el nombre genérico internacional del δ 9-THC, el principal componente psicoactivo del cannabis. En 1985 la agencia norteamericana encargada de la supervisión de los medicamentos y la comida (FDA) aprobó las cápsulas de Marinol®, que contienen dronabinol sintético (2.5mg, 5mg y 10mg), para las náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia del cáncer en los pacientes sin respuesta a los tratamientos antieméticos convencionales. El Marinol® está fabricado por Unimed Pharmaceuticals, dependiente de Solvay Pharmaceuticals, y se encuentra disponible en el mercado norteamericano desde 1987. EN 1992 la FDA aprobó las cápsulas de Marinol® para el tratamiento de la anorexia asociada a la pérdida de peso en pacientes con SIDA (Fig.14).¹⁵

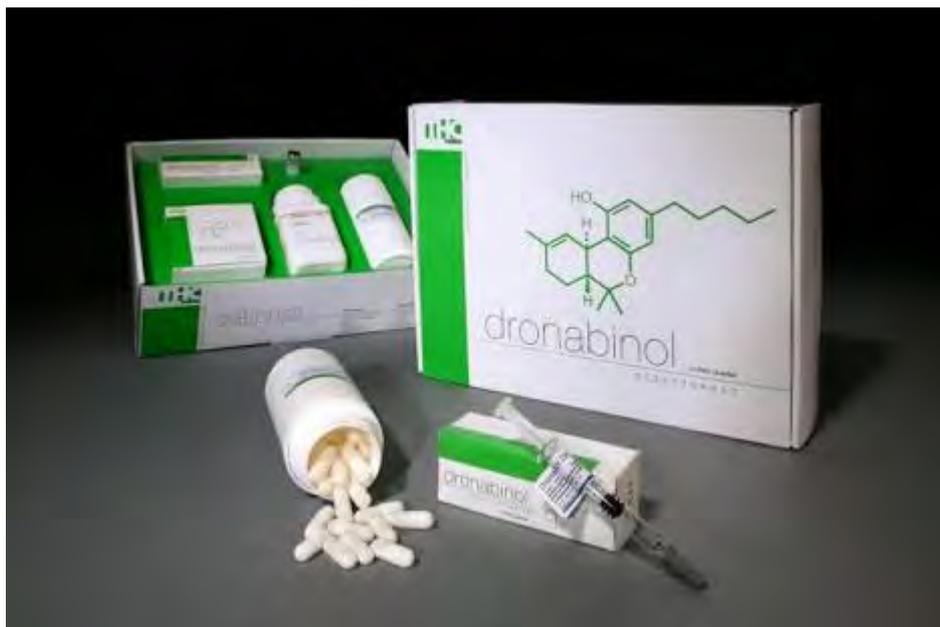


Fig.14

Cesamet®

En 1985 la FDA también aprobó las cápsulas de Cesamet® para el tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados a la quimioterapia, contiene un derivado sintético del dronabinol conocido como nabilona. En 2006 la nabilona (el Cesamet®) consiguió de nuevo su aprobación por la FDA para poder ser recetado para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia. Lo fabrica Valeant Pharmaceuticals International, que compró el fármaco a Eli Lilly en 2004, y también lo distribuyen en Canadá.¹⁵

Sativex®

En 2005, recibió la aprobación en Canadá para el tratamiento sintomático del dolor neurológico en la esclerosis múltiple. Elaborado por GW Pharmaceuticals y comercializado en Canadá por Bayer Health Care, el Sativex® es un extracto de cannabis que se aplica en la mucosa de la boca y que contiene cantidades aproximadamente iguales de dronabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Actualmente está en estudio para su aprobación como medicamento bajo prescripción para el tratamiento de la espasticidad de la esclerosis múltiple en el Reino Unido, España, Dinamarca y los Países Bajos (Fig.15).^{66, 67}



Fig.15



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Rimonabant

Antagonista de los receptores canabinoides, recibió el visto bueno para su aprobación por parte de la Agencia Europea del Medicamento. Está disponible en el Reino Unido bajo el nombre comercial de Acomplia® para el tratamiento de la obesidad. Las tabletas contienen 20mg de rimonabant, y está elaborado por Sanofi Aventis, también permite la recuperación de la memoria a través de la modulación del sistema canabinoide endógeno, lo que demuestra la estrecha relación estructura-función entre los sistemas canabinoide-dopaminérgico y las oportunidades terapéuticas de estos agonistas de receptores CB1 en el tratamiento de enfermedades neuroinflamatorias y neuroosteomusculares.^{67, 66}

Nabilona

Es un canabinoide sintético autorizado como antiemético en pacientes con náuseas y vómito provocados por quimioterapia y que no responden apropiadamente a otros antieméticos.^{67, 66}

La mayoría de estos medicamentos no causa alguna interacción o efectos secundarios cuando se combina con otros medicamentos, algunos autores (Grotenhermen F. ^{15,9}) hace referencia a la posible potencialización de algunos medicamentos cuando estos interactúan con canabinoides.



3.3 Factores de riesgo asociados al uso de cannabinoides “Adicción”.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), droga es “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones”.⁶⁹

El término “adicción” hace referencia a la dependencia fisiológica y/o psicológica a alguna sustancia psicoactiva legal o ilegal, provocada por el abuso en el consumo, que causa una búsqueda ansiosa y desesperada de la misma. También es conocida como drogodependencia, definida por primera vez por la OMS en 1964 como un estado de intoxicación periódica o crónica producida por el consumo repetido de una droga natural o sintética, presentando el deseo dominante de continuar tomando la droga y obtenerla por cualquier medio, con la tendencia a incrementar la dosis, generándose dependencia física o psicológica (generalmente) y un síndrome de abstinencia si se retira la droga.²⁶

Al incrementar la dosis de la sustancia para obtener los efectos deseados se demuestra que la persona ha creado una *tolerancia* hacia esta. La marihuana es capaz de producir tolerancia a los principales efectos farmacológicos. Generalmente cuando se habla de tolerancia, se hace referencia a una alteración en la farmacocinética incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción, pero en el caso de la marihuana la tolerancia se relaciona más con la farmacodinamia de THC atribuyéndose a la disminución del número de receptores cannabinoides lo que va a ocasionar la disminución de los efectos psicoactivos.³

Existen distintos patrones de uso y abuso asociados con el *Cannabis* (Tabla 2). El nivel de abuso parece depender del país al que pertenece el individuo, aunque hay algunas variables que se deberán considerar: 1) demográficas (edad, sexo, localización geográfica); 2) factores sociales (factores multiculturales, estatus socioeconómico, influencia de los



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



padres, nivel cultural y contar con amigos que consuman marihuana); y, 3) factores individuales (estado psicológico, emocional y fisiológico).³

M. Guxens et al. mencionan que el tabaco podría resultar ser el factor predictor más consistente de inicio en el empleo de marihuana, tanto para hombres como para mujeres.⁶⁸



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Tabla 2. Factores asociados al inicio en el consumo, uso, consumo problemático y trastornos por consumo de marihuana. ²⁶

<i>Factores de riesgo Individuales, Familiares, Pares, Vecindario, Socioeconómicas</i>	<i>Inicio</i>	<i>Consumo</i>	<i>Consumo problemático</i>	<i>Trastorno</i>
<i>Consumo de tabaco</i>	X	X	X	X
<i>Comportamiento antisocial o de conducta o problemas externalizados</i>	X	X	X	X
<i>Inicio temprano de consumo de marihuana</i>		X	X	X
<i>Intención de consumir marihuana</i>	X			
<i>Consumo de alcohol</i>	X			
<i>Consumo riesgoso de alcohol</i>	X			
<i>Problemas de concentración (consumo si hay oportunidad)</i>	X			
<i>Timidez (en los hombres, más uso si hay oportunidad)</i>	X			
<i>Habilidad en tareas de matemáticas</i>	X			
<i>Mejores calificaciones en tareas de lectura (en mujeres, más oportunidad, menos uso)</i>	X			
<i>Dependencia al alcohol</i>	X			
<i>Menos habilidades cognitivas no verbales en la infancia</i>				X
<i>Trastornos de la personalidad</i>				X
<i>Problemas por uso de marihuana a edad temprana</i>				X
<i>Ausentismo trabajo</i>				X
<i>Síntomas de depresión y ansiedad</i>				X
<i>Trastorno por estrés postraumático</i>				X
<i>Baja resiliencia y control yoicos</i>				X
<i>Índice de Responsabilidad o TLI por sus siglas en inglés</i>				X

Continua...



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Continúa Tabla 2				
<i>Competencia social disminuida en la niñez tardía</i>				X
<i>Niveles más bajos de coeficiente intelectual no verbal</i>				X
<u>Jefatura femenina</u>	X			X
<u>Uso posnatal de marihuana por la madre</u>		X	X	
<u>Participación familiar (factor protector)</u>		X	X	
<u>Depresión en la madre o en la familia</u>		X	X	
<u>Abandono emocional materno temprano</u>			X	X
<u>Maltrato infantil</u>				X
<u>Socialización no normativa</u>				X
<u>Relación problemática con los padres</u>	X			
<u>Divorcio de los padres</u>		X		
<u>Exposición a diversos problemas familiares (el consumo de tabaco, el uso excesivo de alcohol, la mala salud)</u>		X		
<u>Padres con trastorno por uso de sustancias</u>				X
<u>Consumo de marihuana por parte los pares</u>	X			
<u>Asociación con pares con conductas fuera de las normas sociales</u>				X
Vivir en zona urbana				X
Haber padecido violencia en el vecindario				X
<u>Nivel socioeconómico en declive</u>		X	X	X
<u>Acudir a una escuela pública</u>	X			
<u>Vivienda subsidiada</u>			X	
<u>Posición socioeconómica</u>		X		



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

De la Fuente et al.²⁶ menciona que existen distintos patrones de consumo de marihuana, que puedan ser descritos en términos de la frecuencia de empleo, o bien en función de si el sujeto cumple o no los criterios para ser diagnosticado con algún trastorno por uso de marihuana, se proponen dos categorías que engloban a los consumidores: usuario no problemático de marihuana y el usuario problemático (con o sin dependencia).

De acuerdo con el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM IV-TR)^{26,70}, el diagnóstico de dependencia a sustancias (incluyendo marihuana) se establece cuando el sujeto presenta, durante un periodo de 12 meses o más, tres o más de las siguientes características: tolerancia a los efectos de la sustancia; abstinencia al suspender el consumo; consumo en cantidades mayores de la droga durante periodos más largos de los deseados; intentos de reducir o controlar el uso de la droga sin éxito; gastar una gran cantidad de tiempo buscando una droga o recuperándose de sus efectos; reducción o eliminación de las actividades importantes de la vida, así como el uso continuado de la droga, a pesar de problemas psicológicos o fisiológicos persistentes o recurrentes.

Epidemiología

A nivel mundial, la marihuana es la sustancia ilegal con una mayor prevalencia de consumo: se estima que representa el 80% del consumo de drogas ilícitas. El empleo de marihuana en los 12 meses previos va de 2.8 a 4.5% y cerca de 24% de los individuos que utilizan esta sustancia reside en la región de América y el Caribe. Aunque su empleo ha tendido a estabilizarse o incluso descender en algunos países, en los últimos años existe en las naciones en vías de desarrollo un incremento en el número de consumidores. México es uno de los países con una prevalencia baja de consumo de marihuana (1.2%), pero a su vez presenta una tendencia a la alza en el empleo de la sustancia. En nuestro país, la mayor parte de los consumidores son hombres (siete hombres por cada mujer en la población general). Entre 2008 y 2011, el consumo en



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

los 12 meses previos tanto en población general como en población urbana pasó de 1.0 a 1.2% y de 1.2 a 1.4%, respectivamente. El incremento en la prevalencia es significativo entre los individuos del sexo masculino (1.7 a 2.2%), entre los cuáles el grupo de adultos jóvenes de población urbana tiene el mayor porcentaje de consumidores (3.8%). Al comparar las distintas regiones del país resalta que el consumo de marihuana es más frecuente en el norte. La marihuana es la droga de elección entre los estudiantes que cursan educación media y media superior en todos los estados de la República, con excepción del Estado de México, entidad en la cuál es más frecuente el uso de inhalables. En términos generales, los estudios realizados revelan que antes de los 14 años la droga de preferencia son los inhalables, y que es a partir de los 15 años cuando el empleo de marihuana se incrementa en forma significativa. La mayor prevalencia de consumo entre los estudiantes, se encuentra en la Ciudad de México, seguido del Estado de México. Si se analizan los datos de las últimas encuestas, es evidente que en los últimos años ha existido un incremento importante en el empleo de marihuana entre los estudiantes de secundaria y bachillerato. La información derivada de los centros de tratamiento y rehabilitación no gubernamentales indica que el alcohol es la principal droga de inicio e impacto, tanto en hombres como en mujeres, en todas las regiones del país. Cabe notar que de acuerdo con el registro histórico que comprende datos de 1994 a 2011, la marihuana ha pasado de un cuarto a un segundo lugar como droga de impacto; es decir, la demanda de atención por problemas asociados al empleo de esta sustancia se ha incrementado.

Si bien el empleo de marihuana en nuestro país ha aumentado en los últimos años, la prevalencia continúa siendo baja, sobre todo en comparación con la de otros países. Los datos derivados de los estudios epidemiológicos permiten identificar que el grupo poblacional que consume esta sustancia con mayor frecuencia es el de los hombres jóvenes de población urbana (18 a 32 años), y que el empleo de



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



marihuana entre los estudiantes de bachillerato y secundaria ha demostrado una tendencia a la alta.²⁶

3.4 Toxicología.³

Las concentraciones de THC en plasma o en otros fluidos biológicos dependerán en gran medida de la procedencia de la planta, de la forma de prepararla y de la vía de administración. La forma más frecuente de consumir el *Cannabis* es fumado en cigarrillos (“porro”) o pipas, mezclándolo con tabaco.

Habitualmente los consumidores realizan aspiraciones profundas para incrementar la absorción de THC a través de los pulmones. También se puede consumir vía oral, pero esta es una vía de administración menos usada porque retrasa y disminuye los efectos psicoactivos de la droga.

Un cigarrillo suele contener entre 0.5 y 1 gramo de cannabis, cuyo contenido en THC dependerá del preparado. En función del número de inhalaciones y de su intensidad la cantidad de THC que suministra el “porro” varía entre el 20% y 70% de su contenido. Del THC inhalado, sólo del 10% al 25% pasa al torrente sanguíneo. De estas consideraciones se desprende que la dosis de THC que se absorbe con un cigarrillo está entre 0.2mg y 4.4mg. Cuando se fuma, la dosis mínima de THC necesaria para producir efectos farmacológicos está entre 2mg y 22mg.

Los fumadores ocasionales pueden obtener efectos psicoactivos con una dosis de 2-3mg (aprox. Un cigarrillo). Los fumadores habituales pueden necesitar 5 o más cigarrillos para desarrollar manifestaciones psicoactivas.

El THC experimenta una primera metabolización a nivel pulmonar y hepático, transformándose en 11-hidroxil-THC (11-OH-THC). Este metabolito es activo y posee una potencia ligeramente superior al δ 9-THC. Además, el 11-OH-THC atraviesa más fácilmente la barrera hematoencefálica. Después de una segunda metabolización hepática el 11-OH-THC se convierte en varios metabolitos inactivos como el 11-nor-carboxi- δ 9-THC (THC-COOH), que es el metabolito más abundante en plasma y



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES

en orina. Los metabolitos del THC se excretan principalmente por la bilis y las heces (65-70%); el resto se elimina por orina. La eliminación urinaria tiene mayor importancia en consumidores crónicos, siendo los metabolitos urinarios fundamentalmente ácido como el THC-COOH, el marcador biológico que se utiliza habitualmente en consumidores crónicos. Los cannabinoides pueden interferir con el metabolismo de otros medicamentos, porque tienen efectos inhibidores sobre enzimas del grupo citocromo P450. La inhibición de estos enzimas por parte de THC produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos.

Los metabolitos del THC tienen un elevado periodo de eliminación debido a la alta liposolubilidad de estos compuestos y por su elevado volumen de distribución. La semivida de las concentraciones plasmáticas de los cannabinoides, tras la inhalación del humo del cigarrillo, es de 56 horas en individuos no consumidores y 28 horas en consumidores crónicos. Sin embargo es posible detectar metabolitos de THC en orina o heces después de transcurrido un mes desde el consumo. El THC y sus metabolitos se concentran en los tejidos con alto contenido lipídico, como el tejido adiposo, pulmones, riñones, hígado, corazón, bazo y glándula mamaria, que se comportan como reservorios de THC y justifica la elevada duración de estos compuestos en el organismo.



Capítulo 4. DEBATE SOBRE LA LEGALIZACIÓN DEL USO DE LA CANNABIS.

¿Legalizar en México el uso de la marihuana con fines terapéuticos? La Secretaría de Salud (SSA) propone hablar con base en evidencias, no en ocurrencias, por un lado está comprobado que consumir esta droga daña la salud y, por otro, no hay suficientes pruebas científicas de que la misma tiene virtudes terapéuticas. En el caso de México, la discusión no es la legalización; el tema es la violación al derecho humano de la protección de la salud de los mexicanos, como garantía social establecida en el artículo 4 de la Constitución.

La Secretaría de Salud ha dejado en claro que antes de tomarse una decisión al respecto, se debe hacer una evaluación con base en evidencias científicas acerca de los efectos nocivos que provoca su consumo en la salud humana. Las estadísticas en el país muestran que el inicio en el consumo de cannabis actualmente se da alrededor de los 12 o 14 años de edad, y, por tanto, se tiene evidencia de que cuando la adicción empieza en edades tempranas produce disminución de las capacidades intelectuales y cognoscitivas, y es causa de problemas escolares y deserción. Se afectan los reflejos, y propicia una pérdida de la noción de las distancias y el tiempo; es causa de graves accidentes y pérdida de motivación. Además, es cinco veces más la posibilidad de enfermarse de cáncer pulmonar al fumar marihuana que el puro tabaco de nicotina, y esto va asociado a los diversos compuestos de esa droga. Esto sería por motivos a la salud. Pero el otro motivo, sería que no se tiene la suficiente evidencia científica para decir que los estudios que se han hecho, que esta reportado en la literatura médica mundial de que tiene efectos positivos o terapéuticos.

Referente a las sustancias de la cannabis que se utilizan médicamente citó el Dronabinol, que se usa para tratar la pérdida del apetito que causa pérdida de peso en personas con sida, y también para tratar las náuseas y vómito causados por la quimioterapia para el cáncer,



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



que se usa sólo cuando otras medicinas no han podido controlar la náusea y el vómito.

Para, Juan Ramón de la Fuente, ex rector de la UNAM y ex secretario de Salud, la marihuana sí produce efectos nocivos a la salud, pero el daño que produce está en función de tres variables fundamentales: la edad de inicio, la dosis y el tiempo de consumo. El riesgo de volverse adicto entre los usuarios de marihuana, es de 9%.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



CONCLUSIONES.

Es oportuno comenzar a realizar medicamentos o pruebas piloto para el desarrollo de los mismos basados en la Marihuana, ya que la evidencia científica disponible explica y da soporte al uso medicinal de la planta, y ahora se acepta su administración en ciertas enfermedades, mostrando efectos terapéuticos significativos.

Siendo México uno de los países que hasta cierto punto el auge de la planta está siendo considerado, y no para su producción terapéutica, si no como medio para eliminar grupos de choque delictivos, se debería comenzar por realizar ensayos clínicos controlados en donde se pueda confirmar su eficacia y seguridad relativa y, al mismo tiempo, la pertinencia de ser evaluada rigurosamente como cualquier otro medicamento, en especial sus efectos a largo plazo.

Esta planta ha demostrado grandes efectos paliativos que hasta la fecha solo son paliativos por falta de seguimiento a pruebas, por falta de recursos, cuando existe gran cantidad de evidencia sobre los efectos que esta podría tener sobre enfermedades crónicas y neurodegenerativas, así como opción en pacientes que no responden a terapias convencionales.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Charu S., Bassem S., Sameer N., Satyesh S., Mohammad A., Shreesh O., *Small Molecules From Nature Targeting G-Protein Coupled Cannabinoid Receptors: Potential Leads for Drug Discovery and Development*, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volumen 2015, Article ID:238482, 26 pages.
2. Fernández-Espejo E., Sánchez J.V., *Bases neurobiológicas de la drogadicción*, Revisión Neurociencia, Revista de Neurología, Madrid, 2002; 34 (7): 659-664 p.
3. Bobes J., Calafat A., *Monografía Cannabis*, Adicciones Vol.12, Suplemento 2, 2000, 315 p.
4. Robson P., *Cannabis*, Archives of Disease in Childhood 1997; 77:164-166.
5. Zuardi A., *History of cannabis as a medicine: a review*. Revista Bras Psiquiatria 2006; 28(2); 153-157.
6. Contreras C., Gutiérrez A., Saavedra M., Bernal B., Rodríguez J., Hernández M., *Efectos Adversos y Paliativos de los Canabinoides*, Salud Mental, Vol.26, núm.6, Diciembre 2003, p.62-75, ISSN 0185-3325, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, D:F.
7. Zhang MW., Ho RC., *The Cannabis Dilemma: A Review of Its Associates Risks and Clinical Efficacy*. Hallado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26539302>
8. Clifford S., Evan N., Fabrizio A.J., *Cannabis-Derived Pharmaceuticals*, Journal of commercial Biotechnology (2015) 21(3), 16-31, Hallado en: <http://commercialbiotechnology.com/index.php/jcb/article/view/709>
9. Grotenhermen F., *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids*. Clin Pharmacokinet 2003; 42(4):327-360.
10. Guy G., Whittle B., Robson P., *Uso terapéutico del cannabis y los cannabinoides*. España: Pharma editores, 2006. Pp. 1-27.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



11. Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas. Organización Mundial de la Salud. Suiza 2004.
12. Guzmán M., Galve R., *Endocannabinoides: un nuevo sistema de comunicación en el cerebro.*, Febrero, 2016 Hallado en:
http://www.sebbm.es/web/images/archivos/archivos_tinymce/noviembre2010_manuelguzman.pdf
13. Fride E., *El sistema cannabinoide endógeno: un nuevo componente en el eje cerebro-tracto digestivo-tejido adiposo.*, Mini-revisión, Cannabinoids 2007; 2(2):5-12.
14. Fride E., Ponde D., Breuer A., Hanus L., *Peripheral, but not central effects of cannabidiol derivatives: Mediation by CB (1) an unidentified receptors*, Neuropharmacology. 2005; 48:1117-29.
15. Grotenhermen F., *Los cannabinoides y el Sistema endocannabinoide*, Cannabinoids, 2006; 1(1): 10-14
16. Febrero-2016, Hallado en:
https://es.wikipedia.org/wiki/Cannabis_sativa
17. Febrero-2016, Hallado en:
[https://es.wikipedia.org/wiki/Cannabis_\(g%C3%A9nero\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Cannabis_(g%C3%A9nero))
18. Febrero-2016, Hallado en:
<http://www.mapaq.gouv.qc.ca/dgpar/arico/herbierv/urtiherbier-cnisa.htm>
19. <http://www.conabio.gob.mx/malezasdemexico/cannabaceae/cannabis-sativa/fichas/ficha.htm>
20. Gil-Verona., Pastor J.F., de Paz F., Barbosa M., Fernández J.A., *Neurobiología de la adicción a las drogas de abuso*, Revista de Neurología, 2003, 36 (4):361-365.
21. Febrero-2016, Hallado en : <http://salud.ccm.net/faq/15531-farmacocinetica-definicion>
22. Lorenzo P., Moreno A., Lizasoain I., Leza J., Moro M., Portolés A., Velázquez, *Farmacología básica y clínica.*, 18ª Ed. México: Panamericana, 2008. Pp8.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



23. Febrero-2016, Hallado en:
<http://w3.icf.uab.es/ficf/es/bin/view/Cannabis/FarmacologiaBasica>
24. http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_13.html
25. Mestre L., Correa F., Docagne F., Clemente D., Ortega-Gutiérrez S., Arévalo-Martin A., Molina-Holgado E., Borrell J., Guaza C., *El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple*, Revista de Neurología, 2006, 43 (9): 541-548.
26. De la Fuente J., Álvarez D., Rodríguez R., Ramos L., Prospero O., Mesa F., Zabicky G., Melgar M, *Marihuana y salud*, Fondo de Cultura Económica, 1ra. Edición, México 2015, 456p, ISBN 978-607-16-3021-6.
27. Herrera A., Vasquez K., Prospero O., *Acute and subchronic Administration of Anandamide or Oleamide Increases REM Sleep in Rats*, Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 95(1):106-112, 2010.
28. O'Sullivan S., Kendall D. y Randall M. *Characterization of the Vasorelaxant Properties of the Novel Endocannabinoid N-Arachidonoyl-Dopamine (NADA)*, British Journal of Pharmacology, 141 (5):803-812, 2004.
29. Hillard C., *Biochemistry and Pharmacology of the endocannabinoids Arachidonylethanolamide and 2-Arachidonylglycerol*, Prostaglandins and Other Lipid Mediator, 61 (1-2): 3-18, 2000.
30. Wang J. y Ueda N., *Biology of Endocannabinoids Synthesis System*, Prostaglandins and Other Lipid Mediator, 89 (3-4): 112-119, 2009.
31. Herkenham M. et al., *Cannabinoid Receptor Localization in Brain*, op. cit. Herkenham et al., *Characterization and localization of Cannabinoid Receptors in Rat brain: A Quantitative In Vitro*



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



- Autoradiographic Study*, Journal Of Neuroscience, 11(2): 563-583,1991.
32. Wilson R., Nicoll R., *Endogenous Cannabinoids Mediate Retrograde Signalling at Hippocampal Synapses*, Nature, 410(6828): 588-592,2001.
33. Katona I. et al., *GABAergic Interneurons Are the of Cannabinoid Actions in the Human Hippocampus*, Neuroscience, 100(4): 797-804, 2000.
34. Reguero-Acebal L., *Arquitectura subcelular del Sistema endocanabinoide en el núcleo ventromedial del hipotálamo del ratón, (Tesis Doctoral)* Leioa: Departamento de Neurociencias, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco; 2012.
35. Rodriguez de Fonseca et al., *Role of the Endogenous Cannabinoid System in the Regulation of Motor Activity*, Neurobiology Disease, 5(6): 483-501,1998.
36. McPartland J., Glass M., Pertwee, *Meta-analysis of Cannabinoid ligand Binding Affinity and Receptor Distribution: Interspecies Differences*, British Journal of Pharmacology, 152(5): 583-593, 2007.
37. Parolaro D. et al., *Endocannabinoids in the Immune System and Cancer, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 66(2-3): 319-332, 2002.
38. Ramirez S. et al., *Activation of Cannabinoid Receptor 2 Attenuates Leukocyte-endothelial Cell Interactions and blood-brain Barrier Dysfunction Under Inflammatory Conditions*, Journal of Neuroscience, 32(12): 4004-40016,2012.
39. Bosier B., Muccioli G., Hermans E., Lambert D., *Functionally selective cannabinoid receptor signaling: Therapeutic implications and opportunities.*, Biochemical Pharmacology 2010;80:1-12.
40. Cui et al., *Cannabinoid CB2 Receptor Activation Prevents Bronchoconstriction and Airway Oedema in a Model of Gastro-*



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



- oesophageal Reflux*, European Journal of Pharmacology, 573(1-3):206-2013, 2007.
41. Marzo-2016, Hallado en: <http://salud.ccm.net/faq/6071-triyodotironina-t3-y-triyodotironina-libre-ft3>
42. Deli L. et al., *Type 1 Cannabinoid Receptor-containing Axons innervate Hypophysiotropic Thyrotropin-releasing Hormone-synthesizing Neurons*, Endocrinology, 150(1):98-103, 2009.
43. Scorticati C. et al., *The Effects of Anandamide on Prolactin Secretion is Modulated by Estrogen*, Proceedings of the National Academy of Science of the U]SA, 100(4):2134-2139, 2003.
44. Gardner E., *Endocannabinoid Signaling System and Brain Reward: Emphasis on Dopamine*, Biochemistry and Behavior, 81(2):263-284, 2005.
45. Paria B. et al., *Endocannabinoid Signaling in Synchronizing Embryo Development and Uterine Receptivity for Implantation*, Chemistry and Physics of Lipids, 121(1-2):201-210, 2002.
46. Bonz A. et al., *Cannabinoids Acting on CB1 Receptor Decrease Contractile Performance in Human Atrial Muscle*, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 41(4): 657-664, 2003.
47. O'Sullivan S., *Time-dependent Vascular Actions of Cannabidiol in the Rat Aorta*, European Journal of Pharmacology, 612 (6-3): 61-68, 2009.
48. Fernández Solari et al., *Hiposaliva por activación de receptores de cannabinoides en la glándula submaxilar, Revisión*, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología, Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires; 28; 65; 12-2013; 42-47.
49. Barrios C., Villa V., *State of Dental health in Consumers of Marijuana*, Revista Facultad de Odontología, Universidad del Nordeste, Vol. II, Numero I, ISSN No. 1668-7280. P. 30-35.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



50. Sastre C., *Estudio neuropatológico y funcional del sistema canabinoide glial en procesos neuroinflamatorios (Tesis Doctoral)*. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, 2010.
51. Solowij N. et al., *The Chronic Effects of Cannabis on Memory in Humans: A review*, *Current Drug Abuse Reviews*, 1(1): 81-98, 2008
52. Pope Jr. H. et al., *Neuropsychological Performance in Long-term Cannabis Users*, *Archives of General Psychiatry*, 58(10): 909-915, 2001.
53. Cooper Z. y Haney M., *Actions of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Cannabis: Relation to Use, Abuse, Dependence*, *International Review of Psychiatry*, 21(2). 104-112, 2009.
54. Guindon J., Hohmann A., *The Endocannabinoid System and Pain*, *CNS And Neurological Disorders Drug Targets*, 8 (6): 403-421, 2009.
55. Ware M. et al., *Smoked Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Randomized Controlled Trial*, *Canadian Medical Association Journal*, 182 (14): e694-e701, 2010.
56. Lynch M., Campbell F., *Cannabinoids for Treatment of Chronic Non-Cancer Pain: A Systematic Review of Randomized Trials*, *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72(5): 735-744, 2011.
57. van Sickle M. et al., *Cannabinoids Inhibit Emesis Through CB1 Receptors in the Brainstem of the Ferret*, *Gastroenterology*, 121(4):767-774, 2001
58. Fauci A. et al., *Principios de medicina interna. 17ª. Ed. México: McGraw Hill, 2009, Pp. 81; 187; 2539; 2549; 2611.*
59. Grispoon L. et al., *Marihuana. La Medicina Prohibida*. España: paidos, 1997. Pp. 25-47.
60. Casadiego-Mesa A., Lastra-Bello S., *Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño*, *Rev. Fac. Med.* 2015; 63(3): 510-10.



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



61. Iuvone T., Esposito G., De Filippis D., Scuderi C., Steardo L., *Cannabidiol: A Promising drug for neurodegenerative disorders? CNS Neurosci Ther.* 2009; 15(1): 65-75.
62. Orgado JM., Fernandez-Ruiz J., Romero J., *The endocannabinoid system in neuropathological states.* Int Rev Psychiatry. 2009; 21(2): 172-80.
63. Aso E., Ferrer I., *and Cannabinoids for treatment of Alzheimer's disease: Moving toward the clinic.* Front pharmacol 2014; 5:1-11.
64. Gowran A., Noonan J., Campbell VA. *The multiplicity of action of cannabinoids: Implications for treating neurodegeneration.* CNS Neurosci Ther. 2011; 17(6): 637-44.
65. Martínez F., *Médico de personas. Las ciencias humanas en la práctica médica,* Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, 2010.
66. Bayer AG. *Drug Development pipeline: New Projects in development at Bayer* (1 February 2002).
67. Smith RA., Fathi Z., *Recent advances in the research and development of CB1 antagonist.* Drugs. 2005; 8(1):53-66.
68. Guxens M. et al., *Factores asociados al inicio del consumo de cannabis: una revisión sistemática de estudios de cohortes,* Gaceta Sanitaria, 21(3): 1-9, 2007
69. *Glosario de términos de alcohol y drogas,* Ministerio de Sanidad y Consumo de España/OMS, Madrid, 2008.
70. American Psychiatric Association, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder. Text Revision, 4a ed.,* American Psychiatric Publishing, Washington, 2000.
71. Canseco A.G., *Alteraciones frontales por el consume frecuente de cannabis en estudiantes universitarios,* Tesis para obtener Título de Licenciada en Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F. 2009.
72. Cruz I., *Efectos Fisiológicos Nocivos de la Marihuana y sus posibles usos Terapéuticos,* Tesina para obtener el Título de



MECANISMOS DE ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LOS CANABINOIDES



Cirujana Dentista, Universidad Nacional Autónoma de México,
México, D.F. 2011

73.Marzo/16 Hallado en: <http://semillaslowcost.com/blog/wp-content/uploads/2016/01/receptores.png>

74.Marzo/16 Hallado en:
<http://www.elementos.buap.mx/num60/htm/3.htm>

75.Marzo/16 Hallado en: <http://odontologia.do/que-es-la-leucoplasia-y-como-detectarla/>

76.Marzo/16 Hallado en:
<http://cholesteroldiabetes.com/diabetes/diabetes-xerostomia.html>