

La marihuana y el sistema endocanabinoide: De sus efectos recreativos a la terapéutica

Citlalli Netzahualcoyotzi-Piedra¹, Guadalupe Muñoz-Arenas¹, Isabel Martínez-García², Benjamín Florán-Garduño³, Ilhuicamina Daniel Limón-Pérez de León¹

¹Laboratorio de Neurofarmacología, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

²Laboratorio de Neuroquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. ³Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados-IPN, México, D.F.

RESUMEN

El uso de plantas alucinógenas ha formado parte de la experiencia humana por milenios. Sin embargo, sólo recientemente se ha iniciado el estudio minucioso de los principios activos de éstas, generando un crecimiento vertiginoso en el interés por los alucinógenos, las consecuencias de su uso recreativo y su posible valor terapéutico. Por el momento, aún nos encontramos en espera de los resultados que permitan valorar plenamente los beneficios que, en el ámbito de la salud, podrían obtenerse del uso racional de los principios activos de las plantas psicoactivas. En el caso de la marihuana, ésta ha sido estigmatizada por los efectos de su uso recreativo; sin embargo, en la medicina tradicional ha demostrado un efecto benéfico para aliviar diversos padecimientos humanos. Debido a ello, en este texto se hace una revisión de los efectos recreativos y terapéuticos de *Cannabis* spp. en el humano; además, se describe el sistema endógeno que reconoce los principios activos de esta planta: el sistema endocanabinoide. Éste se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central y ha despertado la curiosidad de los investigadores, cuyos recientes estudios apoyan la idea de que el sistema endocanabinoide desempeña un papel muy importante en la neuromodulación de ciertos neurotransmisores, como el ácido γ -aminobutírico,

el glutamato y la serotonina. El recién descubierto sistema endocanabinoide pudiera ser un blanco farmacológico importante y, por lo tanto, el uso terapéutico de *Cannabis* spp. se va fortaleciendo día a día.

Palabras clave: Marihuana, anandamida, delta-9-tetrahydrocannabinol, neuroprotección

ABSTRACT

Marijuana and the endocannabinoid system

The use of hallucinogenic substances has being part of the human experience since ever in life. It is only now that a meticulous study of the active compound of these plants has gained major interest in those that are hallucinogenic and the consequences of their recreational use and their potential use as therapeutic.

At present, we are still awaiting for results that will allow us to fully value the therapeutic effects that might be obtained by the rational use of the active compounds of the psychoactive plants. Marijuana has been stigmatized by the negative effects of its recreational use, though in traditional medicine it has been demonstrated a positive effect on the relief of various human sufferings. Because of that knowledge, we reviewed the recreational and therapeutic effects of *Cannabis*

Solicitud de sobretiros: Dr. Ilhuicamina Daniel Limón Pérez de León. Laboratorio de Neurofarmacología, Facultad de Ciencias Químicas-BUAP, Ciudad Universitaria, Edificio 105, 14 Sur y Av. San Claudio, Col. San Manuel. CP. 72570 Puebla, México. E-mail: ilhlimon@siu.buap.mx

Recibido: el 24 de junio de 2009. **Aceptado para publicación:** el 27 de agosto de 2009

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb092026.pdf>

spp. We also described the endogenous system that recognizes the active principle of this plant: the endocannabinoid system. This system is widely distributed in the central nervous system and has drawn the attention of investigators, whose recent studies are cited in this review. It has been shown that the endocannabinoid system plays an important role in neuromodulation of neurotransmitters such as γ -aminobutyric acid, glutamate and serotonin. On this way, the recently discovered endocannabinoid system would be an important pharmacological target and the therapeutic effects of *Cannabis* spp. is gaining confidence day by day.

Key words: Marijuana, anandamide, delta-9-tetrahydrocannabinol, neuroprotection

Abreviaturas

(-)-**CP-55,940**: 2-[(1S,2R,5S)-5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)ciclohexil]-5-(2-metiloctan-2-il)fenol; (-)-**HU-210**: (6aR,10aR)-9-(Hidroximetil)-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]cromeno-1-ol; **11-OH-THC**: 11-hidroxi-tetrahydrocannabinol; **2-AG**: 2-araquidonilglicerol; **5-HTP**: 5-hidroxitriptofan; **6-OHDA**: 6-hidroxidopamina; **ACEA**: araquidonil-2-cloroetilamida; **AM251**: 1-(2,4-diclorofenil)-5-(4-iodofenil)-4-metil-N-(1-piperidil)pirazole-3-carboxamida; **AM630**: 6-Iodo-2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il](4-metoxifenil)metanona; **AMPC**: Adenosín monofosfato cíclico; **AB**: proteína amiloide beta; **AB₁₋₄₀**: fragmento del aminoácido 1 al 40 de la proteína amiloide beta; **AB₁₋₄₂**: fragmento del aminoácido 1 al 42 de la proteína amiloide beta; **AB₂₅₋₃₅**: fragmento del aminoácido 25 al 35 de la proteína amiloide beta; **CB1**: receptor de cannabinoides tipo 1; **CB2**: receptor de cannabinoides tipo 2; **CBD**: canabidiol; **CBN**: canabinol; **CIS**: cisplatino; **CHO**: células de ovario de hámster chino; **D1**: receptores dopaminérgico de tipo 1; **D2**: receptores dopaminérgico de tipo 2; **EA**: enfermedad de Alzheimer; **ENA**: Encuesta Nacional de Adicciones de libre acceso;

EP: enfermedad de Parkinson; **FAAH**: hidrolasa de los ácidos grasos; **GABA**: ácido gamma-aminobutírico; **GH4C**: Células de una clona de tumor adenohipofisario de rata; **G_{i/o}**: Proteína G inhibitoria; **GPe**: globo pálido externo; **G_{s/olf}**: Subtipo de la proteína Gs con funcionalidad específica para el olfato; **G_s**: Proteína G excitatoria asociada a la activación de la adenilato ciclasa; **HU-243**: 3-dimetilheptil-11-hidroxihexahidrocanabinol; **IL-2**: interleucina-2; **INEGI**: Instituto Nacional de Estadística y Geografía; **LTP**: potenciación a largo plazo (por sus siglas en inglés *Long Term Potentiation*); **MAGL**: monoacilglicerol lipasa; **MAPK**: proteínas cinasas activadoras de mitógeno; **MOR**: Movimiento Ocular Rápido; **MPTP**: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina; **mRNA**: Ácido ribonucleico mensajero; **NAPE**: N-araquidonil-fosfatiletanolamida; **NG108-15**: Células híbridas de células C6 de glioma de rata; **OMS**: Organización Mundial de la Salud; **PKC**: proteína cinasa C; **R-(+)-WIN 55212-2**: (R)-(+)-[2,3-dihidro-5-metil-3-(4-morfolinilmetil)pirrol[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-il]-1-naftalenilmetanona; **SNC**: sistema nervioso central; **SR141716**: 5-(4-Clorofenil)-1-(2,4-dicloro-fenil)-4-metil-N-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-3-carboxamida; **TH**: tirosina hidroxilasa; **THC-COOH**: Ácido tetrahydrocannabinol carboxílico; **VIQ**: vómito inducido en la quimioterapia; **Δ^8 THC-11oico**: Ácido delta-8-tetrahydrocannabinol-11 oico; **Δ^8 -THC**: delta-8-tetrahydrocannabinol; **Δ^9 -THC**: delta-9-tetrahydrocannabinol

INTRODUCCIÓN

Cannabis spp. es una de las primeras plantas cultivadas por el hombre. La primera evidencia de su empleo se encontró en China, donde hallazgos históricos y arqueológicos indican que la planta fue cultivada 4000 años a.C. Con la fibra obtenida a partir de los tallos se elaboraban cuerdas, textiles e, incluso, papel. Respecto a la primera referencia del uso de *Cannabis* spp. como droga psicoactiva, ésta se encuentra en la farmacopea más antigua del mundo llamada Pen-ts'ao Ching, la cual fue

La marihuana y el sistema endocanabinoide

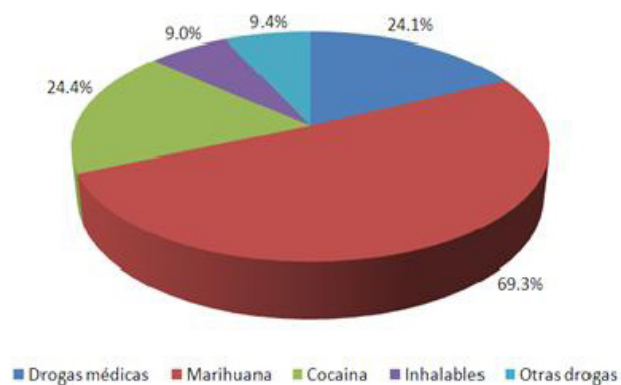
compilada en el primer siglo de esta era, y estaba basada en las tradiciones orales transmitidas desde épocas del emperador Shen-Nung, 2700 a.C. A principios del siglo XIX, aparecieron algunos reportes de médicos europeos sobre el uso de *Cannabis* spp.; sin embargo, la introducción definitiva de dicha planta en la medicina occidental se debe al trabajo de William B. O'Shaughnessy publicado en 1839 (1).

Existen evidencias de que el comportamiento de los consumidores crónicos de *Cannabis* spp. se ve deteriorado, incluso después de haber interrumpido su consumo. Este deterioro se observa principalmente en la atención, la memoria y la habilidad para procesar información compleja y puede permanecer por varias semanas, meses e incluso años (2). Sin embargo, el consumo de marihuana no se caracteriza por generar una adicción psicológica y física como el resto de las plantas psicoactivas (3), lo cual ha conllevado a la controversia del uso legalizado de esta planta. Con respecto a los efectos psicoactivos producidos, cabe resaltar que gracias al consumo de *Cannabis* spp. y su uso en la medicina tradicional, los investigadores han enfocado su atención hacia el estudio de sus diferentes efectos a nivel del Sistema Nervioso Central, lo que ha permitido el descubrimiento del sistema endocanabinoide. Este sistema ha alentado a los investigadores a utilizar esta planta y análogos sintéticos de sus principios activos como una posible terapéutica en el tratamiento de las náuseas y el vómito provocados por la quimioterapia, así como en las enfermedades neurodegenerativas asociadas con trastornos motores, como la enfermedad de Huntington y la de Parkinson. Además, se ha propuesto su uso como analgésico, antiespasmódico, estimulante del apetito e inductor de sueño (4, 5).

Botánica

La marihuana se describe como el conjunto de hojas y tallos secos de la planta *Cannabis* spp. (Figura 1) (6). *Cannabis* spp. (cuyas variedades *indica* y *americana* son las más comunes) es una

planta anual dioica (con sexos separados: tallo macho y tallo hembra), típica de zonas templadas, aunque su cultivo silvestre está muy extendido. La planta posee una altura de 1.6 a 6 metros, siendo las plantas hembras más frondosas y duraderas. Normalmente, las hojas están dispuestas en forma de palma con unas 5-7 hojas por palma, con la más grande en el centro. Cada hoja es de color verde oscuro en contraste con el color más claro del envés, tienen forma alargada y con el borde dentado. La superficie de las hojas está cubierta por vellosidades secretoras más numerosas en el reverso (7). La planta macho tiene una cabeza en flor que produce polen, mientras que las flores en la planta hembra son mucho más pequeñas. Contienen los ovarios enfundados en brácteas (órgano foliáceo en la proximidad de las flores y diferente a las hojas normales, no realiza fotosíntesis, su función es proteger a las flores) de color verde y no son polinizadas por los insectos sino por el viento. La planta masculina muere poco después de haber esparcido el polen, mientras que la femenina sobrevive hasta la maduración de las semillas o hasta que sea víctima de las bajas temperaturas. Estas semillas permanecen en el *humus* hasta que reaparecen las condiciones adecuadas para su desarrollo. Se trata de una planta muy resistente que tolera bien los cambios



Fuente: Encuesta Nacional de Adicciones 2002

Figura 1. Drogas ilegales consumidas en México. Se muestran los porcentajes de las drogas ilegales consumidas por la población mexicana entre 12 y 65 años

climáticos, excepto la congelación. Sus semillas pueden crecer en muy diferentes tipos de suelos y climas, además de que requiere muy poco cuidado una vez que ha hundido la raíz en el suelo (8).

Las sustancias psicoactivas denominadas cannabinoides están presentes en la mayor parte de la planta, incluyendo las hojas y las flores; sin embargo, están altamente concentradas en la resina o hachís producida por las glándulas de la base de la fina capa de vellosidades de la hoja y, particularmente, en las brácteas de las cabezas en flor de la planta hembra. La resina puede actuar como un barniz natural, cubriendo las hojas y los tallos para protegerlos de la desecación, en condiciones de altas temperaturas y baja humedad en las cuales la planta suele crecer (9).

Antecedentes históricos en México

Cannabis spp. fue introducida en los Virreinos de Perú y de México por los conquistadores españoles y, en Canadá y Estados Unidos, por los colonos franceses e ingleses. En estos países, la planta fue usada inicialmente para la obtención de fibra, ya que sus propiedades psicoactivas fueron descubiertas posteriormente (10). Llegó a ser muy consumida en variadas ciudades de esta región, debido a sus propiedades psicoactivas de uso recreativo, así como su uso asociado con algunos ritos religiosos (9).

En 1920, los prohibicionistas ponen la mira en la marihuana. Hasta ese momento, *Cannabis* spp. era considerada una planta medicinal, como lo demuestra su inclusión en la lista de sustancias medicinales del reglamento de farmacias y boticas que estuvo en vigor desde 1892. Pero en una sesión del Consejo de Salud, en enero de 1920, fue propuesto que se añadiera a la marihuana en la lista de sustancias peligrosas. “La marihuana no es una planta medicinal -decía la propuesta-, no es medicina. Pero es una de las manías más perniciosas en nuestro pueblo”.

La persecución no se limitaba a los traficantes y consumidores. Se trataba de cerrar el círculo y evitar que hubiese algún resquicio por donde se co-

locara la permisividad. Desde 1902, una referencia obligatoria para los estudiantes de Medicina, Química y Farmacología era el libro de Juan Manuel Noriega, Compendio de historia de las drogas. La obra de Noriega consignaba a la marihuana como un medicamento y describía seis preparaciones de ella. Sin embargo, en la edición de 1941 sólo se lee “Desde el punto de vista medicinal, la acción de *Cannabis* spp. no es bien conocida. Sin embargo, se usa como antiespasmódico y, en algunos casos, como estimulante del sistema nervioso”. Se habían eliminado las seis preparaciones de las que se hablaba en ediciones anteriores y, obviamente, no tardaron en manifestarse las consecuencias de la prohibición. Por esa época, aparecen los primeros estudios sobre el consumo de marihuana. El doctor Ignacio Guzmán, graduado con la investigación *Intoxicación por marihuana*, presenta las primeras estadísticas del uso de la marihuana basado en una población de la Penitenciaría del Distrito Federal.

En los años 1940, México iniciaba la lucha contra el uso de la marihuana y se encontraba a la vanguardia en la lucha contra esta planta psicoactiva, pues Estados Unidos, el principal impulsor de la prohibición, se limitaba al opio y la cocaína. Al respecto de su clasificación como planta ilegal, se han levantado a lo largo de la historia las voces de diversos personajes sobresalientes en nuestro país. Como escribió Octavio Paz años después, en *Corriente Alterna*, cuando la prohibición alcanzó a los alucinógenos: “Las autoridades no se comportan como si quisieran erradicar un vicio dañino, sino como quien trata de erradicar una disidencia. Como es una forma de disidencia, que va extendiéndose más y más, la prohibición asume el carácter de una campaña contra un contagio espiritual, contra una *opinión*. Lo que despliegan las autoridades es celo ideológico: están castigando una herejía no un crimen” (3).

En lo que respecta a estadísticas, la última Encuesta Nacional de Adicciones de libre acceso (ENA 2002), publicada por el Instituto Nacional

La marihuana y el sistema endocanabinoide

de Estadística y Geografía (INEGI), destaca a la marihuana dentro de la temática del consumo de drogas ilegales. De acuerdo con las diferentes variables y drogas que interesaban para el estudio, el cuestionario se dividió en dieciocho capítulos o secciones, dentro de las cuales se tiene una dedicada especialmente para *Cannabis* spp.

En la ENA 2002, se describe que 3.5 millones de mexicanos entre 12 y 65 años han usado alguna vez drogas, sin incluir tabaco y alcohol. La ENA incluye como “drogas ilegales” marihuana, cocaína y otros derivados de la hoja de coca, alucinógenos, metanfetaminas, heroína e inhalables usados con fines de intoxicación, y por “drogas médicas” a los opiáceos, sedantes, tranquilizantes y anfetaminas. Cabe destacar que la marihuana es la droga ilegal más consumida por la población mexicana, ya que 2.4 millones de personas correspondientes al 69.3% de la población consumidora de drogas han estado bajo los efectos de esta planta (**Figura 1**). Respecto a la relación existente entre el género y el consumo de la marihuana, la ENA muestra que los hombres son los mayores consumidores de la marihuana (88.6%) en comparación con las mujeres (11.4%). Poco más de dos millones viven en población urbana (81.1%) y el resto en la población rural (18.9%) en una edad promedio de 18.5 años (11).

Estos datos nos llevan a confirmar que la marihuana es la droga ilegal más consumida en nuestro país; a pesar de que su consumo y posesión es ilegal en una gran cantidad de países como el nuestro, la marihuana se mantiene como la planta con actividad psicoactiva más usada alrededor del mundo (12).

LOS CANABINOIDES

Los canabinoides son sustancias que se caracterizan por tener una estructura carbocíclica con 21 carbonos formados, generalmente, por tres anillos: un ciclohexeno, un tetrahidropirano y benceno (13). En la marihuana se han identificado más de 400 sustancias, de las cuales más de 60 son canabinoides. Los tres más abundantes

son el delta-9-tetrahidrocanabinol (Δ^9 -THC), el canabinol (CBN) y el canabidiol (CBD), presentes en las cantidades de 0.014-21.06, 0.0002-0.350 y 0.03-29.6 miligramos por gramo de planta, respectivamente (14, 15) (**Figura 2**).

En el año 1964, Mechoulam y Gaoni caracterizaron la estructura química del principal componente psicoactivo de *Cannabis* spp., el Δ^9 -THC. Este canabinoide presenta propiedades lipofílicas, lo que facilita su absorción en el organismo (16) y la consecuente rapidez en la aparición de sus efectos.

El CBN también posee propiedades psicoactivas; sin embargo, éstas son mucho menores que las descritas para el Δ^9 -THC. El CBN presenta mayor afinidad por el receptor canabinoide CB2 que por el CB1; su acción sobre el receptor CB2 en esplenocitos (macrófagos del bazo) y timocitos (macrófagos del timo) es inhibir a la adenilato ciclasa y reducir la actividad de la proteína cinasa A y de los factores de transcripción dependientes del Adenosín Monofosfato cíclico (AMPC). Esta reducción implica, a nivel genético, una disminución en la transcripción del gen para la interleucina-2 (IL-2), una proteína que participa en la regulación de la actividad del sistema inmune, lo cual podría contribuir a explicar la capacidad de inmunomodulación atribuida a los canabinoides (17).

El CBD es un compuesto que no presenta propiedades psicoactivas, por lo que se están investigando aún sus posibles efectos clínicos. Así, se ha observado que el tratamiento con CBD atenúa algunas de las alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC (0.5 mg/kg),

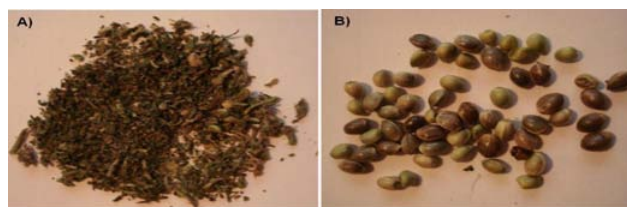


Figura 2. A) Hojas y tallos secos; B) fruto o coco de la marihuana (*Cannabis*)

como la ansiedad y el pánico (18); asimismo, se atribuye que el CBD tiene un papel neuroprotector, debido a que actúa como antioxidante frente a los efectos oxidativos producidos en las neuronas por la liberación excesiva de glutamato (19).

Propiedades fisicoquímicas

A diferencia de otras sustancias obtenidas a partir de plantas, los cannabinoides no contienen nitrógeno en su estructura y debido a ello no forman sales. Muchas de sus propiedades farmacológicas y efectos adversos pueden ser atribuidos a su alta liposolubilidad, que conlleva una rápida absorción y acumulación en la membrana celular, causando cambios en la fluidez de ésta (20). De hecho, la lipofiliidad del Δ^9 -THC es tan alta que su coeficiente de partición en octanol-agua es de 600:1, incluso puede llegar a ser mayor (21). Este cannabinoide es sensible al calor, la luz y al oxígeno de la atmósfera, el cual puede causar su lenta descomposición a CBN, conllevando a una disminución en su potencia (22). Bajo condiciones ácidas, pero bajo pH de 4.0, el Δ^9 -THC se isomeriza a Δ^8 -THC. Asimismo, se ha observado que la protonación del doble enlace conlleva a la formación del 9-hidroxi- Δ^9 -THC. Por debajo de pH 4, la protonación del anillo pirano también ocurre, causando la generación de varios cannabinoides sustituidos con importancia para la viabilidad de la ingesta oral de *Cannabis* spp. (23).

Absorción

La concentración y la velocidad con la que el Δ^9 -THC se absorbe dependen directamente de la vía de administración (24). Si se fuma, el Δ^9 -THC se absorbe rápidamente hacia la sangre desde donde se distribuye a todo el organismo. La absorción puede variar del 10-50% dependiendo de la profundidad de las inspiraciones y retención de humo en los pulmones (30% del Δ^9 -THC se pierde durante la combustión y entre 10-20% queda en el humo no inhalado o se metaboliza en el pulmón) (25). Barnett en 1982 reporta que, después de fumar 2 cigarrillos de marihuana cada uno con

2 mg de la droga, se llega a una concentración plasmática máxima de 50 ng/ml. Esto implica que 2 ng/ml son suficientes para producir el “high” o efecto máximo producido por el consumo de la marihuana (26). Incluso, se ha reportado que, a través de la vía inhalada, el Δ^9 -THC alcanza la concentración plasmática máxima en un lapso de 7-10 min y, al término de este período, aparecen los efectos cardiovasculares y psíquicos.

Si se consume por vía oral, la absorción es lenta, irregular y variable entre los individuos. Su biodisponibilidad puede variar de 5-10%, debido a que se destruye parcialmente por el jugo gástrico y porque sufre metabolismo de primer paso. Los efectos inician entre 12 minutos y 2 horas después de su ingesta; su duración es de 2-6 horas. Las concentraciones plasmáticas de Δ^9 -THC alcanzadas después de la administración por vía oral se modifican con la presencia de alimentos, sobre todo de lípidos, que aumentan su absorción hasta 90-95% (27, 28).

Si la administración se lleva a cabo por vía intravenosa, las concentraciones de Δ^9 -THC se alcanzan de inmediato así como sus efectos psicoactivos; por lo que esta vía ofrece una gran ventaja para obtener efectos casi inmediatos (29).

Distribución

En sangre, el Δ^9 -THC se une fuertemente a proteínas plasmáticas; de hecho, ha sido estimado que en el equilibrio sólo 3% de este cannabinoide se encuentra en forma libre (30). Alrededor de 60% del Δ^9 -THC se une a lipoproteínas; en particular, en humanos se une a proteínas de baja densidad (31). Cerca del 9% de lo administrado se une a células sanguíneas y el resto a la albúmina, disminuyendo así su biodisponibilidad y conllevando a que su volumen de distribución sea de 10 L/kg (32). Al ingresar a la circulación sistémica, el Δ^9 -THC se distribuye rápidamente por el organismo; primero a los tejidos más irrigados (riñón, pulmones, hígado, estómago, bazo, corazón y cerebro) y, posteriormente, se acumula en el tejido adiposo. El Δ^9 -THC acumulado en el tejido adiposo se

La marihuana y el sistema endocanabinoide

va liberando lentamente a la sangre, de forma que su eliminación completa puede requerir hasta de 30 días (33, 34). Asimismo, debido a la naturaleza lipofílica de los cannabinoides, éstos atraviesan fácilmente la placenta llegando en cantidades considerables al producto. En estudios en animales gestantes, se ha observado que el producto gestante presenta concentraciones plasmáticas aproximadamente de 10% respecto a las concentraciones plasmáticas en la madre (35); lo cual se ha visto asociado con un deterioro en la salud del producto, como se explica más adelante en este texto.

Respecto a la relación existente entre las concentraciones plasmáticas del Δ^9 -THC y sus efectos neuropsicológicos, ésta continúa siendo confusa debido al patrón farmacocinético multicompartimental, con una fase de distribución y caída rápida de las concentraciones plasmáticas (28).

Biotransformación

Todos los cannabinoides son sustratos del citocromo P450, así como de oxidasas que se encargan de disminuir su liposolubilidad. El Δ^9 -THC sufre hidroxilación en el C-11, C-8 y en la cadena alquílica. Sin embargo, el C-11 es el sitio de hidroxilación más común en varias especies, incluyendo al hombre, hámster, rata y conejo (36). El 11-hidroxi-tetrahidrocanabinol (11-OH-THC) tiene una vida media de eliminación plasmática de 15-18 horas, y es el principal metabolito activo de los cannabinoides. En humanos, la forma 2C9 del P450 es el encargado de catalizar la formación del metabolito 11-OH-THC, mientras que la isoforma 3A es la responsable de la hidroxilación en la posición 8 β (37).

Todos los metabolitos producidos en esta primera fase, altamente hidroxilados, disminuyen su lipofilicidad; sin embargo, son necesarias otras reacciones como las de glucuronidación para disminuir completamente la liposolubilidad y lograr que el organismo pueda desecharlos.

En la fase 2, los metabolitos son conjugados

de la droga libre o bien de los metabolitos resultantes de la fase 1 con ácido glucurónico (38). Sin embargo, la formación de conjugados de cadena larga, en vez de disminuir, incrementan la lipofilicidad de la molécula (39). De hecho, se piensa que son estos compuestos lipofílicos los que permanecen en la membrana y lo que origina que la droga se almacene por períodos considerables de tiempo, permitiendo así la posterior confirmación del consumo de esta droga.

Otro canabinoide importante es el CBD que, en estudios *in vitro*, se ha demostrado que sufre una hidroxilación compleja, pues ésta no puede ocurrir en la posición común (40) además de que su biotransformación sigue una vía de epoxidación. En pacientes, el mayor metabolito encontrado es el 2''-hidroxi-3'',4'',6''-tris, nor-CBD-7-acido oico que se produce por un mecanismo desconocido. La biotransformación del CBD es tan compleja que se producen cerca de 83 metabolitos reportados hasta ahora (41).

La biotransformación del CBN es más simple que la de otros cannabinoides, y la 11-hidroxilación es la reacción más común tanto en experimentos *in vitro* (42) como *in vivo* (43).

Eliminación

Los metabolitos activos (11-OH-THC) e inactivos (THC-COOH) son eliminados por orina (12%) y por heces (68%). El THC-COOH es el metabolito predominante en la orina, un 50% del mismo se excreta el primer día de la administración. Por su parte, el Δ^9 -THC es reabsorbido en los túbulos renales y casi no se detecta en orina; sin embargo, aparece en otros líquidos biológicos como el sudor, la saliva, el cabello, e incluso en la leche (28). Si una madre que se encuentra en periodo de lactación consume dos cigarrillos diarios, las concentraciones del Δ^9 -THC en la leche serán ocho veces más altas que en el plasma, lo que significa que el lactante ingerirá aproximadamente 0.01-0.1 mg de Δ^9 -THC al día, influyendo directamente sobre el desarrollo de éste (44).

EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Debido a los diversos efectos observados en consumidores de marihuana, surgió la idea de que en el organismo deberían existir estructuras específicas a las cuales se una *Cannabis* spp. y producir sus efectos característicos. Si esto fuese verdad, en el organismo deberían existir sustancias endógenas que se unan a estas estructuras y desencadenar los mismos efectos que la marihuana. Así, se comienza la exhaustiva investigación de un nuevo sistema, el sistema endocanabinoide, el cual se encuentra conformado por diversas estructuras especializadas.

A partir de que el receptor de cannabinoides tipo 1 (CB1) fue descrito por primera vez, una gran cantidad de estudios *in vivo* e *in vitro* han reforzado la hipótesis de que la función principal del sistema endocanabinoide es la neuromodulación (45).

El sistema endocanabinoide se constituye de los lípidos N-araquidoniletanolamida (conocido como anandamida) y 2-araquidonilglicerol -aislados de un extracto de cerebro de cerdo y del intestino de perro, respectivamente (46)-; también están incluidas la proteína transportadora de endocannabinoides y las enzimas intracelulares degradadoras de endocannabinoides, como la amida hidrolasa de los ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MAGL); por último, los dos receptores de cannabinoides denominados CB1 y CB2 (47), cuya activación desencadena el funcionamiento del sistema.

La anandamida

Experimentos de espectrofotometría de masas y resonancia magnética nuclear realizados por Devane y cols., en 1992, demostraron la existencia de una sustancia en el cerebro que es capaz de unirse específicamente al receptor CB1, al disminuir competitivamente la unión del [³H] HU-243, un agonista canabinoide sintético (48). La anandamida (del sánscrito, *bendición interior*) es un derivado del ácido araquidónico cuyo nombre químico es N-araquidoniletanolamida. La anandamida fue el primer endocanabinoide

aislado y abrió las puertas para una exhaustiva investigación enfocada hacia el recién conformado sistema endocanabinoide.

La anandamida se sintetiza en dos pasos enzimáticos que se realizan en la membrana postsináptica: en el primero de ellos, se realiza la activación de la N-acetiltransferasa, una enzima dependiente de AMPc que se encarga de catalizar la transferencia del ácido araquidónico de la fosfatidilcolina al grupo cabeza de la fosfatidiletanolamida, formando de esta manera la N-araquidonil-fosfatiletanolamida (NAPE) que, posteriormente, se hidroliza por acción de una fosfolipasa tipo D (segundo paso) y forma la anandamida (49) (**Figura 3**). Una vez sintetizada se libera al medio extracelular (aunque aún no se sabe si esta liberación es dependiente de Ca²⁺ o si se realiza por difusión simple) y ejerce su acción uniéndose al receptor presináptico CB1.

Finalmente, la acción de la anandamida sobre los receptores CB1 termina al ser internada a la terminal postsináptica por acción de una proteína transportadora de endocannabinoides. Inmediatamente después de ser internada, se hidroliza por la FAAH formando ácido araquidónico y etanolamida, que vuelven a formar parte de los fosfolípidos de membrana hasta una posterior demanda de endocannabinoides (**Figura 4**).

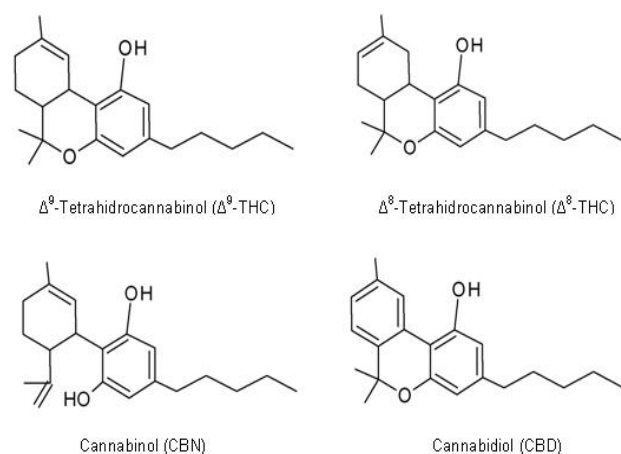


Figura 3. Estructura química de los cannabinoides naturales más representativos presentes en *Cannabis*

La marihuana y el sistema endocanabinoide

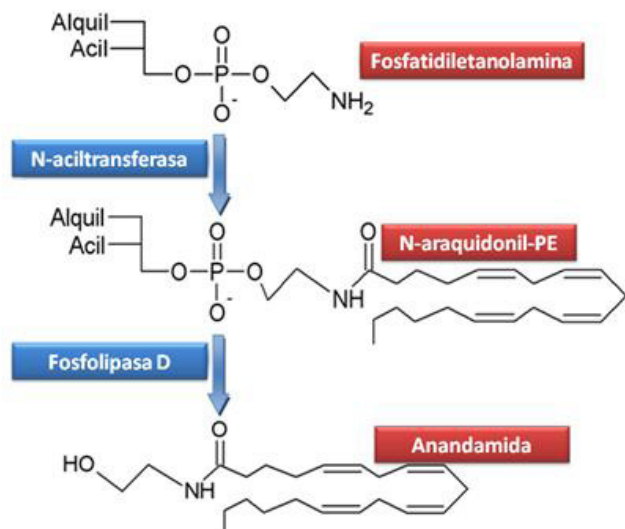


Figura 4. Síntesis de anandamida a partir de ácido araquidónico

La anandamida se sintetiza y se libera por neuronas como las GABAérgicas o glutamatérgicas, se une y activa a receptores específicos de membrana y, una vez terminada su acción, se inactiva por recaptación y la posterior degradación enzimática. Sin embargo, la anandamida no puede ser considerada como neurotransmisor debido a que no se almacena en el interior de vesículas secretoras ni se libera de la presinapsis, sino que es el precursor denominado NAPE el que sirve como depósito de almacenaje y, debido a ello, las concentraciones de anandamida en el cerebro son bajas, aproximadamente 17 pmol/g de tejido (48).

Debido a la síntesis postsináptica de este endocanabinoide y a la localización presináptica del receptor CB1, se propone que la función del sistema endocanabinoide pudiera controlar el proceso de neurotransmisión; por lo tanto, la existencia del sistema endocanabinoide en el cerebro es crucial para su correcto funcionamiento.

Receptores para cannabinoides

La amplia distribución de los receptores de cannabinoides en el organismo sugiere que juegan un papel importante en la regulación de funciones vitales. Los receptores CB1 y CB2 pertenecen a

la familia de receptores acoplados a proteínas G, específicamente de tipo inhibitorio, y su activación está directamente involucrada en el control de la neurotransmisión GABAérgica y glutamatérgica si se trata del CB1, en la modulación del sistema inmune (50) y de la neuroinflamación (51) hablando del receptor para canabinoide tipo 2. La localización de estos receptores en varias regiones del cerebro influye sobre el placer, la memoria, la concentración, la percepción sensorial y del tiempo, así como el movimiento coordinado. De ahí el interés acerca del estudio de este sistema y de las múltiples funciones en las que participa.

Receptor CB1

En 1988, Devane y cols. demuestran, por medio de estudios de la técnica de unión a ligando empleando el agonista del receptor CB1, [³H]-CP55940, la presencia de sitios en el cerebro de rata con alta afinidad para este canabinoide sintético (52). Éste fue el primer indicio de la existencia del sistema endocanabinoide.

En 1990, Matsuda descubrió, por medio de técnicas de ADN recombinante, el receptor CB1 en el cerebro de rata (53). La unión del Δ⁹-THC a este receptor ocasiona una disminución en la producción de AMPc, por lo que se pensó que su estructura debía corresponder a un receptor perteneciente a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G. Utilizando el canabinoide sintético (-)-CP-55940, agonista CB1, se demostró que se trata de una proteína de siete segmentos transmembranales que se encuentra constituida por 476 aminoácidos (54). El receptor CB1 es el encargado de regular los efectos psicoactivos de los cannabinoides (52) (**Figura 5**) y, de hecho, es un receptor presináptico cuya función principal es la modulación de la liberación de algunos neurotransmisores, como dopamina, noradrenalina, glutamato, GABA y serotonina (55).

Estudios autorradiográficos han demostrado que el receptor CB1 se encuentra densamente localizado en núcleos como el hipocampo, la corteza, los ganglios basales (estriado, globo

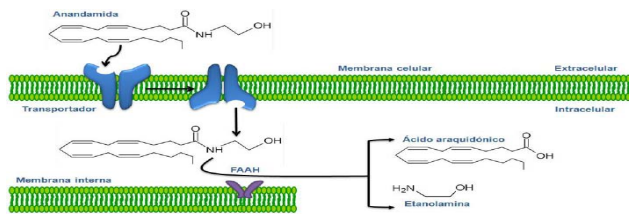


Figura 5. Inactivación de la anandamida después de ser transportada al interior de la membrana celular por medio de la proteína transportadora

pálido y *sustancia nigra*) y el cerebelo (56), siendo el receptor más abundante de los acoplados a proteínas G en el cerebro de los mamíferos. En menor densidad, se encuentra en hipotálamo y médula espinal y también se expresa en el sistema nervioso periférico, los testículos, el sistema inmune, las glándulas adrenales, la médula ósea, el corazón, los vasos sanguíneos, el pulmón, la próstata, el timo, las amígdalas y el bazo (19, 41). Este receptor, además del bloqueo en la formación de AMPc, puede regular las corrientes de los iones esenciales para el control de la liberación de neurotransmisores, debido a que bloquean los canales de Ca^{2+} tipo N y P/Q, y puede aumentar la acción de los canales de K^+ independientes de voltaje, ocasionando la inhibición en la liberación de neurotransmisores (57).

Actualmente, existen varias evidencias de que el receptor CB1 regula negativamente a la adenilato ciclasa por medio de una proteína G inhibitoria:

A) La administración de cannabinoides agonistas del receptor CB1, como el CP-55940 tanto *in vivo* como *in vitro*, disminuye la concentración de AMPc.

B) En estudios de unión a ligando en cerebros de ratas, se ha demostrado que la distribución de [^3H]-forskolina -que estimula la actividad de la adenilato ciclasa al unirse a ella- es homogénea a la localización del [^3H]-CP-55940 (58); por lo tanto, el receptor CB1 regula la actividad de la adenilato ciclasa.

C) En sinaptosomas de cerebro de rata, en células GH4C1 de rata y en células NG108-15 de rata

o ratón, donde se activa a los receptores CB1 con WIN55212-2 que es un agonista parcial del receptor CB1, se ha demostrado que al utilizar SR141716A -un antagonista CB1- se disminuye la inhibición de la concentración de AMPc ocasionada por el agonista (59).

D) La habilidad de los cannabinoides para inhibir la producción de AMPc es atenuada por la administración de toxina *pertussis*, la cual es una proteína encargada de inhibir a las $\text{PG}_{i/o}$ al prevenir la disociación de la subunidad α del complejo β/γ , bloqueando así su actividad sobre la adenilato ciclasa (60).

Los receptores CB1 también pueden actuar sobre la vía de las proteínas cinasas activadoras de mitógeno (MAPK), aumentando su activación celular como lo han demostrado Bouaboula y cols. en 1995, al utilizar CP-55940 en células CHO (células de ovario de hámster chino) transfectadas con cDNA de receptor CB1, y esta sobreactivación disminuye al administrar 30-100 nM de SR141716A (antagonista CB1) y toxina *pertussis*. Este efecto se atribuye a una acción directa de la proteína G_i sobre la vía MAPK y no por la inhibición de la adenilato ciclasa, por lo que se sugiere que el complejo β/γ es el responsable de activar esta vía (61).

Con los estudios de unión a ligando, ha sido posible determinar la presencia de los receptores CB1 cuando son activados por derivados cannabinoides de la marihuana, por compuestos sintéticos similares o por los endocannabinoides. Sin embargo, los hallazgos en estos estudios varían dependiendo de las condiciones del estudio.

Se ha demostrado que la administración crónica de Δ^9 -THC en ratas normales induce tolerancia, y que este efecto farmacológico se debe a una disminución en la unión del agonista al receptor, lo cual se demuestra en los estudios de unión a ligando. Además, los estudios conductuales realizados en estos sujetos de experimentación en el campo abierto demuestran que la actividad motora de los animales mejora conforme transcurren la prueba y también las

La marihuana y el sistema endocanabinoide

administraciones del canabinoide. Al finalizar a prueba (día 14), el desplazamiento de estos animales fue muy parecida a los animales control, es decir, la administración crónica de Δ^9 -THC en ratas normales disminuye el número de receptores CB1, y este decremento ocasiona menos efectos psicoactivos demostrándose al observar una mejoría en la actividad motora. Este efecto podría explicarnos el por qué del aumento en las dosis de marihuana consumida por los humanos y la disminución de los efectos psicoactivos de ésta (62). En 2001, Lastres Becker y cols. demuestran que, en un modelo inducido de enfermedad de Parkinson en primates no humanos tratados con MPTP o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina y en cerebros *postmortem* de pacientes con dicha enfermedad, el estudio de unión a ligando en los receptores CB1 aumenta, sobre todo en los núcleos de proyección como el globo pálido lateral y la *sustancia nigra*. Debido a ello, se propone que la degeneración de la vía nigroestriatal y la consecuente disminución en la concentración de dopamina en los ganglios basales estimula el incremento en la unión a ligando y sensibilidad de los receptores CB1 (63). Aunado a estos hallazgos, la administración unilateral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA) -una neurotoxina dopaminérgica- en el haz medial del cerebro de ratas ocasiona un incremento en los niveles de mRNA del receptor CB1, sugiriendo así que la dopamina juega un papel importante en el control de la expresión del receptor CB1. Por lo tanto, al disminuir la concentración de DA, la posible supresión en la expresión de los receptores CB1, ejercida por la deficiencia de dopamina, no se realizará, incrementando así la acción de la anandamida sobre el receptor CB1 y ocasionando una desregulación en la vía estriadopálida (64).

En estudios autorradiográficos en el cerebro de ratas tratadas con ácido iboténico, se sabe que los receptores CB1 se encuentran en las terminales presinápticas GABAérgicas que proyectan del estriado hacia el globo pálido externo, principalmente. Las primeras evidencias

del posible control que ejercen los receptores CB1 sobre las terminales GABAérgicas surgieron en 1991, en los experimentos realizados por Pertwee y Wickens, donde se administró en un grupo de animales de forma local en el globo pálido externo (GPe) clordiazepóxido (una benzodiazepina), mientras que en otro grupo se administró Δ^9 -THC y se demostró en los dos grupos el mismo efecto farmacológico de catalepsia; este hallazgo hizo pensar que los canabinoides pudieran actuar sobre los mismos receptores que las benzodiazepinas (65). Sin embargo, Maneuf en 1996 demuestra por medio de experimentos de captura de GABA radiactivo que, al aumentar las concentraciones de Δ^9 -THC, la captura de [3 H]-GABA disminuye en rebanadas de GPe de rata, lo que se podría explicar debido a que los endocannabinoides tienen influencia sobre la proteína cinasa C (PKC) (66), con lo que ocurriría un cambio en la fosforilación de la proteína de captura de GABA, aumentando así la permanencia de este neurotransmisor en el espacio sináptico y, por lo tanto, su acción sobre los receptores postsinápticos GABA_A (67).

Actualmente, se ha propuesto que los receptores CB1 se encuentran colocalizados con receptores de tipo dopaminérgico D1 y D2. En una revisión de Mackie en 2005, se menciona una posible heterodimerización entre estos dos receptores a través de sus proteínas G_{i/o}; sin embargo, este hecho aún no es del todo confirmado (68). La ubicación de estos dos receptores en las mismas áreas cerebrales ha sido demostrada por medio de técnicas autorradiográficas en cerebros de ratas lesionadas con ácido iboténico y 6-OHDA, principalmente en terminales sinápticas de estriado y globo pálido (57, 69). La presencia de estos receptores en las mismas terminales hace pensar que pudieran estar involucrados en la regulación de la neurotransmisión de estos núcleos. Experimentos de microdiálisis han demostrado que al sobreactivar a los receptores D2 con quinpirole (un agonista dopaminérgico D2), y en una solución con exceso de potasio, se incrementa la concentración de anandamida (70).

Este hecho demuestra que existe una relación entre estos dos receptores, y que ésta tiene que ver con la regulación de la expresión tanto del sistema endocanabinoide como del dopaminérgico.

Los receptores dopaminérgicos del tipo D2 regulan los procesos motores, al encontrarse localizados en la zona estriado palidal de los ganglios basales. Al igual que los receptores CB1, forman parte de la familia de receptores acoplados a proteínas G de tipo inhibitorio, y su activación tiene que ver con la inhibición de la liberación de GABA debido a que ejercen control sobre la síntesis de AMPc. Sin embargo, la naturaleza de la interacción existente entre ambos receptores no es concluyente (71).

El control que el sistema dopaminérgico ejerce sobre la liberación de GABA, a través de su receptor D2, se ha demostrado en estudios *in vitro*, donde se determina que la liberación de [³H]-GABA en rebanadas de GPe disminuye en 46% al estimular la liberación de dopamina por la administración de metanfetamina, y este efecto se revierte al administrar sulpiride, un antagonista de los receptores D2 (72). Este hecho demuestra que los receptores D2 presentes en las terminales GABAérgicas del globo pálido externo regulan la liberación de GABA al espacio sináptico.

Por otra parte, se ha sugerido que la coactivación de los receptores CB1 y D2, dependiendo de las condiciones de experimentación, puede ocasionar un cambio en el acople a proteínas G de los receptores CB1, como se demostró en cultivos de neuronas estriatales estimuladas simultáneamente con HU210 (agonista del receptor CB₁) y quinpirole (agonista D2); en donde aumentan los niveles de AMPc, efecto que disminuye al administrar SR141716A (antagonista CB1) o sulpiride (antagonista D2). Estos datos dan indicios de que los receptores CB1 pueden acoplarse también a proteínas del tipo G_s cuando es activado conjuntamente con los receptores D2 (71), aportando más evidencias de la relación entre el sistema endocanabinoide y dopaminérgico; lo que promueve dilucidar el

tipo de interacción existente entre los receptores CB1 y D2. Esto implica que la activación y funcionamiento del sistema endocanabinoide depende del dopaminérgico; por tanto, la disfunción del sistema dopaminérgico implica la desorganización funcional del endocanabinoide; como consecuencia, trastornos motores como los que se presentan en la enfermedad de Parkinson.

Actualmente, se ha demostrado en rebanadas de globo pálido externo de rata que la estimulación de los receptores CB1 con araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA) incrementa la liberación de [³H]-GABA, y que este efecto disminuye cuando se elimina la dopamina endógena presente en las rebanadas al utilizar reserpina o al antagonizar a los receptores D2 con sulpiride (73). Estas evidencias refuerzan la idea de la relación existente entre estos dos heteroreceptores presentes en las terminales GABAérgicas del globo pálido externo de rata, y que su coactivación permite al receptor CB1 acoplarse a una proteína G_{s/olf}, con lo cual se explicaría el aumento en la liberación de GABA; este aumento se proyectaría sobre la activación de la vía indirecta de los ganglios basales, con lo cual la ejecución del movimiento se inhibiría.

Debido a los múltiples mecanismos atribuidos al receptor CB1, resulta complicado poder determinar su verdadera acción en el sistema nervioso central (SNC); sin embargo, todas estas evidencias acerca de su función en la inhibición y liberación de GABA, así como en la inhibición de la captura del mismo, permiten determinar el papel regulador en la ejecución del movimiento que tiene este receptor en el SNC. Asimismo, solamente el estudio exhaustivo acerca de su funcionamiento permitirá establecer una posible terapéutica en los trastornos motores.

Receptor CB2

El grupo de Munro en 1993 aisló por primera vez el receptor CB2, que se caracteriza por ser una proteína de 360 aminoácidos que también pertenece al grupo de receptores unidos a proteínas Gi/o (47); por tanto, su activación

La marihuana y el sistema endocanabinoide

está involucrada en la modulación de la adenilato ciclasa. Sin embargo, su activación no inhibe los canales de Ca^{2+} ni sobreestimula la salida de K^+ , como ocurre con los CB1. La naturaleza de este receptor se ha conocido mejor debido a la utilización de WIN55212-2, ya que este aminoalquilindol es más afín a este receptor que al CB1. Su localización, principalmente, es a nivel de células de tipo inmune presentes en órganos linfoides como el bazo, el timo, las amígdalas, la médula ósea y el páncreas, en células mieloides, macrófagos y monocitos del bazo, y en leucocitos de sangre circulante (células mieloides y eritroides, macrófagos, mastocitos y linfocitos T y B) (47, 57). También se ha demostrado que están presentes en el corazón (74) y, a nivel del sistema nervioso central, se encuentra en la microglía (75); con lo cual, el receptor CB2 se asocia directamente con el proceso de la neuroinflamación (51). A este respecto, Di Marzo en 2008 menciona que los receptores CB2 expresados en la microglía se activan cuando se reconoce un daño neuronal. Asimismo, conforme avanza este proceso neuroinflamatorio, los macrófagos de la sangre, linfocitos B y las células *natural killer* comienzan a filtrarse al cerebro debido a la activación de los receptores CB2, provocando un aumento en la gliosis, exagerada actividad microglial y muerte neuronal (76). Al igual que su homólogo CB1, su actividad se mimetiza al utilizar toxina *pertussis* y activa la vía de las MAP cinasas (77). El estudio de este receptor no ha sido tan profundo como en el caso del receptor CB1; sin embargo, su presencia en las células inmunes es importante para llevar a cabo la regulación de la respuesta inflamatoria inmune.

EFFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA

Los efectos psicoactivos de las preparaciones de *Cannabis* spp. varían mucho dependiendo de la dosis, la forma de prepararse, el tipo de planta usada, el modo de administración, la personalidad de quien la consume, y los antecedentes culturales y sociales. La característica más frecuente de la

intoxicación por consumo de marihuana es un estado “soñador”, es decir, de somnolencia y tranquilidad. A menudo, se tienen momentos de lucidez que permiten recordar sucesos ya olvidados, y los pensamientos aparecen en secuencias sin relación. La percepción del tiempo y, a veces, la del espacio se ven alteradas. La ingestión de dosis altas (Δ^9 -THC: 0.5 mg/kg) provoca, a veces, alucinaciones visuales y auditivas. Es típica la euforia, la excitación y la felicidad interior, con frecuencia acompañadas de crisis de hilaridad. En algunos casos, se puede experimentar un estado depresivo al final del consumo. A pesar de que hay casos reportados de que la conducta se torna impulsiva, es poco frecuente que desencadene violencia (78).

Los efectos provocados por el consumo de marihuana afectan a varios sistemas del organismo. Se menciona que a los pocos minutos de inhalar el humo de la marihuana, el corazón comienza a latir más rápido (sistema cardiovascular), los conductos bronquiales (sistema respiratorio) se relajan y se ensanchan, los vasos sanguíneos en los ojos se dilatan, haciendo que los ojos se vean rojos. Por su parte, el corazón puede aumentar su ritmo en unos 20 a 50 latidos por minuto y, en algunos casos, puede duplicarse (79). Los fumadores de marihuana reportan frecuentemente sequedad de la boca y garganta (80, 81); en ocasiones presentan temblor y frío en las manos (79).

En un estudio realizado en humanos, se ha demostrado que el consumo crónico de marihuana deteriora la memoria a corto plazo (memoria susceptible de interferencias y que dura pocos minutos) (14, 82), además de la capacidad de concentración como se ha demostrado cuando se administra Δ^9 -THC y anandamida. Este daño disminuye cuando se administra el SR141716A (rimonabant), lo que sugiere que los receptores CB1 juegan un papel importante en el proceso de memoria (83). Además, los receptores CB1 se encuentran en alta densidad en las neuronas piramidales que contienen glutamato y en las interneuronas que contienen ácido γ -aminobutírico

(GABA), presentes en el hipocampo (84). El Δ^9 -THC y otros agonistas de los receptores CB1 disminuyen la liberación de GABA y glutamato en las sinapsis del hipocampo, lo que trae como consecuencia la interferencia en la potenciación a largo plazo (LTP, por sus siglas en inglés), evento sináptico crítico asociado con la retención de la información obtenida en la memoria de trabajo. Por lo tanto, al estar este evento inhibido, no se realizará la memoria a corto plazo. Este hecho se refuerza por el estudio realizado en ratones *knockout* para el receptor CB1 (ratones modificados genéticamente y que no expresan receptores CB1) que muestran un incremento en la LTP (85) y en la memoria a corto plazo (86). Cabe destacar que el Δ^9 -THC también disminuye la coordinación motora y el equilibrio, al unirse a los receptores CB1 presentes en el cerebelo y los ganglios basales, los cuales son las partes del cerebro que regulan el equilibrio, la postura, la coordinación del movimiento y el tiempo de reacción (87).

Efecto cardiopulmonar

El consumo ocasional de marihuana puede causar ardor y sensación de quemazón en la boca y garganta, además de que se acompaña frecuentemente por una fuerte tos. El fumador habitual de marihuana puede tener muchos de los problemas respiratorios que acompañan a los fumadores de tabaco, tales como tos frecuente, producción de flemas, mayor frecuencia de enfermedades agudas del pecho, un riesgo más alto de infección pulmonar y obstrucción de vías respiratorias (88). Además, son más propensos a padecer cáncer del aparato respiratorio y de pulmones debido a que contiene irritantes y carcinógenos como el benzo(e)pireno (1.8 μg /humo de 100 cigarros), benzo(a)pireno (2.9 μg /humo de 100 cigarros), benzoantraceno (3.3 μg /humo de 100 cigarros) y carbazole (6.5 μg /humo de 100 cigarros) (88-90). En un estudio donde se midió la concentración de carboxihemoglobina, antes y después de fumar marihuana y tabaco, se demostró que el humo de la marihuana depositado en los pulmones aumenta 5

veces más la concentración de carboxihemoglobina en comparación con el humo del tabaco. La carboxihemoglobina se forma cuando la hemoglobina entra en contacto con el monóxido de carbono, ya que la hemoglobina es 218 veces más afín al monóxido de carbono que al oxígeno. La intoxicación por monóxido de carbono causa anoxia, debido a que la carboxihemoglobina formada no permite que la hemoglobina se combine con el oxígeno, y el que se une no se libera fácilmente en los tejidos. Asimismo, se sugiere que el riesgo de que una persona sufra un ataque al corazón en la primera hora después de haber fumado marihuana es cuatro veces mayor, debido a que el consumo de marihuana eleva la presión arterial y el ritmo cardiaco (91), además de reducir la capacidad de la sangre para transportar oxígeno (92). Se sugiere que los efectos adversos de la marihuana sobre la salud se deben a que el Δ^9 -THC deteriora la habilidad del sistema inmune para combatir las enfermedades infecciosas y el cáncer, como lo muestran diversos experimentos *in vitro* (93) e *in vivo* (94, 95).

Efecto apoptótico

En experimentos *in vivo*, se ha demostrado que la administración sistémica de Δ^9 -THC (1-10 mg/kg) y del agonista sintético de los receptores CB1, WIN55212-2, en ratas neonatas y ratones no induce efecto neurodegenerativo en sus cerebros cuando es administrado solo; sin embargo, cuando se combina con dosis de etanol (3 mg/kg), se incrementa el efecto proapoptótico que es común por el consumo de etanol. Asimismo, también se ha demostrado que ratones neonatos *knockout* en receptores CB1 no experimentan apoptosis cuando se les administra etanol (96), sugiriendo así que el sistema endocanabinoide tiene influencia sobre el sistema GABAérgico, implicado en la acción del etanol. Si bien el consumo de marihuana por sí solo no genera apoptosis, este efecto es de los más comunes debido a que el consumo de esta planta generalmente va acompañado del consumo de alcohol, de ahí que se le atribuya una gran toxicidad a *Cannabis* spp.

La marihuana y el sistema endocanabinoide

Efecto mutagénico

Al fumar marihuana, se forma una gran cantidad de condensados de fracciones polinucleares aromáticas que se caracterizan por tener tres o más anillos aromáticos. Estas estructuras están directamente involucradas en la generación de mutagénesis, y como el benzopireno está presente en una concentración 70% más alta que en los condensados derivados del tabaco (97), de ahí su mayor riesgo de generar mutagénesis. Existen estudios en donde se ha demostrado que el consumo de marihuana, específicamente cuando es inhalada, ocasiona mutagénesis en mayor cantidad que cuando se fuma tabaco. Busch y cols., en 1979, demostraron, por medio de un bioensayo en microsomas de la cepa TA98 de *Salmonella*, que los condensados formados en el humo de la marihuana inducen mutagénesis, y que la acción mutagénica de estos condensados depende de las enzimas del hígado (98). Se ha demostrado que el efecto mutagénico observado en ésta y en otras cepas de *Salmonella typhimurium* necesita de la activación metabólica de las enzimas del hígado, ya que al administrar extractos de marihuana y tabaco clorados y metilados no se observa la activación de estas enzimas y no existe mutagénesis (99). Este hecho se puede deber al contenido de nitrógeno de estos productos; por tanto, podrían ser tomados como bases nitrogenadas y ocasionar la mutagénesis.

Efecto sobre las hormonas sexuales y la reproducción

En un estudio realizado en 20 varones consumidores crónicos de marihuana, se reportó que los niveles en sangre de la hormona testosterona estaban 56% por debajo de los niveles normales. Además, se reportó en algunos sujetos cuentas bajas de espermatozoides. Por esto, se considera que la marihuana daña la función sexual masculina y, posiblemente, lleve hasta la impotencia sexual (100).

En mujeres, se han demostrado anomalías en el ciclo menstrual y disminución transitoria de los niveles de prolactina; sin embargo, no existen

datos que relacionen el uso de marihuana con la infertilidad (101, 102).

El Δ^9 -THC puede interactuar con los receptores de estrógenos, ya que se ha demostrado que la administración intraperitoneal de condensados del humo de marihuana (10-20 mg/kg) en ratas acorta el ciclo estral, mientras que la fase de diestro y postestro se alargan llevando a una desregulación del ciclo reproductivo (103). Asimismo, estudios de unión a ligando han demostrado que el Δ^9 -THC compite con el estradiol al unirse al receptor citosólico de estrógenos en el útero de ratas (104).

Los efectos inducidos por la marihuana son diversos y si bien muchos de los mencionados en esta revisión no se consideran tóxicos por otros autores, nosotros consideramos oportuno mencionarlos como tal debido a que originan un daño en el organismo.

Tolerancia y dependencia

La dependencia es definida por la OMS como el estado de intoxicación periódica o crónica producida por el consumo repetido de una droga natural o sintética, caracterizado por el deseo dominante de consumir la droga y obtenerla por cualquier medio (105). Algunos autores han propuesto que la marihuana no induce dependencia física en humanos, mientras que otros describen la aparición de ciertos signos de abstinencia en consumidores crónicos (101, 106). Estos signos consisten en irritabilidad, inquietud, nerviosismo, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, temblor y aumento de la temperatura corporal. En pruebas psicológicas, los individuos muestran un aumento en la agresividad, que llega al punto máximo aproximadamente una semana después de haber usado la droga por última vez (106). Sin embargo, cabe recalcar que este síndrome de abstinencia se observa clínicamente sólo en personas que fuman marihuana crónicamente e interrumpen su consumo de manera repentina. De hecho, los síntomas o signos de abstinencia no son característicos de las poblaciones clínicas (107).

En la mayoría de especies, de entre las que podemos mencionar palomas, perros, monos y roedores, la administración crónica de agonistas de los receptores CB1 inducen tolerancia (insensibilización de los receptores blanco) a los principales efectos farmacológicos, como antinocicepción, locomoción, hipotermia, catalepsia, supresión de la conducta operativa, tránsito gastrointestinal, peso corporal, acción cardiovascular, actividad anticonvulsivante y ataxia (108). Se ha demostrado que la tolerancia inducida por Δ^9 -THC en ratones es un efecto rápido que se presenta la mayoría de veces durante la tercera administración de 10 mg/kg vía subcutánea, llegando a su nivel máximo cuando se realiza un tratamiento a corto plazo (109).

Frecuentemente, cuando se habla de tolerancia nos referimos a la alteración de los mecanismos farmacocinéticos como la absorción, distribución, biotransformación y excreción; sin embargo, en la tolerancia al Δ^9 -THC los eventos farmacodinámicos son los que están aún más involucrados. Así, se ha propuesto que existe una disminución en la densidad de los receptores CB1 (110), así como en el mRNA de éstos, como se ha demostrado por medio de estudios de hibridación (111). Esta disminución en los blancos farmacológicos del Δ^9 -THC sería la responsable del continuo incremento en las dosis utilizadas por los consumidores de marihuana.

Existen evidencias conductuales de que los cannabinoides pueden inducir dependencia, lo cual podría deberse a un efecto reforzador asociado con la liberación de dopamina en el núcleo *accumbens*, por la activación de los receptores CB1 densamente localizados en esta zona. En roedores, se presentan síntomas de frotamiento facial con las patas delanteras y temblor de éstas, secuencias de rascado, piloerección, diarrea, hipertermia y postura corporal anómala, efectos que son muy parecidos al síndrome de abstinencia. En varios experimentos se ha determinado que, tras la exposición crónica a algún agonista de los receptores CB1, la administración del antagonista

específico SR141716A induce síntomas parecidos (como piloerección, hipertermia, rascado) a los que se presentan en el síndrome de abstinencia.

Por último, se implica al sistema dopaminérgico mesolímbico-cortical en las consecuencias aversivas del síndrome de abstinencia a cannabinoides en ratas, produciéndose cambios en las neuronas dopaminérgicas situadas en el área ventral tegmental que proyectan al núcleo *accumbens*. Esto podría explicar la reducción de la actividad electrofisiológica en estas neuronas. Asimismo, se ha demostrado, en ratones *knockout* para el receptor CB1, que éste participa en los efectos sensibilizantes motores de la cocaína. Esto demuestra que el consumo crónico de marihuana cambia las propiedades motivacionales de los propios cannabinoides y de otras drogas de abuso (105). Sin embargo, es necesario tomar en cuenta que en los roedores se necesitan altas dosis de Δ^9 -THC y que los estudios de tolerancia, dependencia y abstinencia continúan para determinar los verdaderos efectos que se pudieran presentar.

APLICACIONES CLÍNICAS DEL SISTEMA ENDOCANABINOIDE

Como se sabe, la planta *Cannabis* spp. tiene una gran cantidad de compuestos que pudieran generar diversos efectos farmacológicos; sin embargo, las acciones alucinógenas que produce su consumo han eclipsado sus posibles usos médicos.

A pesar de ello, la exhaustiva investigación acerca de todos los componentes del sistema endocanabinoide ha permitido establecer una posible terapéutica en varios campos de la medicina. Asimismo, el uso de agentes que modifican el transporte o metabolismo y que incrementan la actividad de este sistema ha dado la pauta para proponer el uso de los derivados cannabinoides como potenciales agentes hipnóticos, analgésicos, antieméticos, antiasmáticos, antihipertensivos, inmunomoduladores, antiinflamatorios o neuroprotectores y antiepilépticos; así como fármacos en el tratamiento del glaucoma,

La marihuana y el sistema endocanabinoide

espasticidad, trastornos motores, alimentarios e, incluso, neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer (EA) y la de Parkinson (EP) (6).

Efecto antiemético

El vómito inducido por la quimioterapia (VIQ) es uno de los efectos secundarios más comunes y debilitantes. A pesar de la extensa búsqueda del origen del VIQ, éste permanece aún sin ser descrito. La cisplatina (CIS) y fármacos quimioterapéuticos relacionados producen dos fases eméticas en pacientes con cáncer, iniciando con crisis de vómito a partir de las 24 horas post-infusión de CIS (fase aguda o inmediata), después un período silencioso de uno a varios días y, finalmente, un segundo período de vómito que ocurre de 2-7 días post-infusión de CIS (fase retardada) (112). El vómito producido por estos agentes quimioterapéuticos ocasiona que muchas personas abandonen el tratamiento, incrementando así la gravedad del cáncer; por lo cual el uso de agentes que mimeticen el VIQ son de vital importancia.

En usos clínicos limitados, los canabinoides actúan como antieméticos contra fase aguda y retardada del VIQ (113); incluso, el efecto antiemético de canabinoides exógenos parece mejorar cuando se combina con fármacos antieméticos convencionales, como la metoclopramida, lorazepam, entre otros (114). Sin embargo, los aspectos mecánicos del vómito y la acción antiemética de los canabinoides permanecen aún sin ser esclarecidos.

En animales, el Δ^9 -THC y potentes ligandos relacionados actúan como antieméticos de gran espectro. En un modelo animal de vómito inducido por 5-hidroxitriptamina -precursor del 5-hidroxitriptofan (5-HTP), agonista indirecto de los receptores 5-HT₃ inductores del vómito-, Darmani en 2002 demuestra que el Δ^9 -THC reduce la frecuencia del vómito. Los resultados indican que el Δ^9 -THC actúa probablemente a nivel pre o postsináptico para atenuar la émesis producida por la activación directa e indirecta de los receptores 5-HT₃. Además, se demuestra que el Δ^9 -THC

previene la acción emética del 5-HTP a través de la activación de los receptores CB1; ya que, al usar el antagonista SR141716A de este receptor canabinoide, la acción antiemética del Δ^9 -THC se ve gravemente contrarrestada (115). Por su parte, Somoneau en 2003 demuestra que el agonismo de los receptores canabinoides con WIN55212-2 previene el vómito inducido por la administración de morfina, un agonista opioide. En este estudio se demuestra una vez más que el receptor responsable de la acción antiemética es el receptor CB1; ya que el AM251, antagonista específico de este receptor, previene el efecto antiemético, pero no así el AM630, antagonista de los receptores CB2. Estos resultados llevan a suponer que el efecto antiemético de los canabinoides se localiza a nivel central, ya que los receptores CB1 se encuentran predominantemente en la formación lateral reticular del bulbo, centro cerebral del vómito (116).

Trastornos alimentarios

En roedores, los niveles de endocanabinoides hipotalámicos, particularmente el 2-araquidonilglicerol (2-AG), incrementan su concentración después de dieciocho horas de la privación de alimento, y disminuyen después del consumo de éste (117). El significado fisiológico de este cambio es claro, al recordar que los canabinoides actúan como mediadores locales proorexigénicos (inductores del apetito). Esta función es muy importante, ya que roedores sometidos a dietas prolongadas también exhiben una reducción en los niveles de 2-AG, posiblemente para enfrentar la carencia de alimento (119), para permitir la utilización de reservas energéticas lipídicas. En contraste, roedores obesos con señalización leptínica deficiente exhiben mayores niveles de endocanabinoides hipotalámicos, que actúan directamente sobre los centros de la saciedad y el apetito, contribuyendo así a la hiperfagia y, por tanto, conllevando a la obesidad (120).

En humanos, los niveles sanguíneos de endocanabinoides son mayores en mujeres obesas con trastornos de la alimentación y alcoholismo;

posiblemente porque los endocannabinoides escapan de la acción inhibitoria de la leptina (121). Por lo tanto, los cambios en los niveles de los endocannabinoides parecen representar tanto una respuesta adaptativa para inducir la ingesta de alimento (o para enfrentarse a la carencia de éste), o un mecanismo orexigénico interrumpido que participa en la hiperfagia (122, 118). El conocimiento de esta regulación sobre la ingesta de alimento sugiere que el sistema endocanabinoide es un blanco farmacológico útil en el tratamiento contra la obesidad, como lo sugiere Di Marzo en 2008, quien propone a los antagonistas del receptor CB1, el Rimonabant y el Taranabant, como nuevos fármacos anti-obesidad (76).

Trastornos del estado de ánimo y del sueño

Cannabis spp. ha sido usada en el tratamiento contra la depresión, la ansiedad y trastornos del sueño. Uno de los primeros usos recomendados de la marihuana en la medicina occidental fue para el tratamiento de la depresión y la melancolía; antes del descubrimiento de los fármacos antidepresivos actuales, la marihuana fue usada de esta forma hasta la primera mitad de los años mil novecientos veinte. Sin embargo, los pocos ensayos clínicos con Δ^9 -THC o nabilona (un agonista CB1) en el tratamiento contra la depresión o la ansiedad han tenido resultados inespecíficos. Aunque algunos pacientes reportan mejoras en su estado anímico, otros describen como desagradables los efectos físicos producidos por los cannabinoides. En lugar de aliviar la ansiedad, el efecto agudo del consumo de marihuana puede provocar ansiedad y pánico, particularmente en aquellas personas que no han tenido contacto previo con la planta. Sin embargo, algunos pacientes con depresión reportan grandes beneficios de *Cannabis* spp. Esto nos habla acerca de la creciente necesidad de formular más y mejores fármacos con características similares a los cannabinoides, pero sin poseer las características psicotrópicas de la marihuana.

En estudios de laboratorio, el Δ^9 -THC administrado oralmente en dosis de 10-30 mg/kg

ha mostrado un incremento del sueño profundo; pero al mismo tiempo, como otros fármacos hipnóticos, hay un decremento del sueño MOR (Movimiento Ocular Rápido). Después del tratamiento repetitivo con altas dosis de Δ^9 -THC, hay evidencias de algunos grados de resaca durante la mañana después del tratamiento y un repunte en la cantidad del sueño MOR. El Δ^9 -THC no parece ofrecer ninguna ventaja con respecto a los fármacos hipnóticos ya existentes, además de que tiene la desventaja de causar intoxicación antes de dormir. Éste es un claro ejemplo en que el uso de *Cannabis* spp. se hace obsoleto, debido al desarrollo de nuevos fármacos, antidepresivos como el Prozac, ansiolíticos como el Valium e hipnóticos como el Temazepam y Zopiclona (9).

Efecto analgésico

El dolor es, quizás, el más frecuente de todos los síntomas en numerosos procesos patológicos, que requiere tratamiento farmacológico. Los analgésicos disponibles, unos antiguos y otros de más reciente introducción en la terapéutica, son eficaces en la mayoría de los casos; sin embargo, aún existen muchos pacientes en quienes el dolor no disminuye, bien sea el dolor nociceptivo de tipo inflamatorio, bien el dolor de tipo neuropático o el dolor con ambos componentes, como el dolor canceroso.

Los receptores CB1 y CB2 fueron originalmente descritos en células inmunes y neuronas centrales, respectivamente; pero hay evidencias de su expresión en neuronas sensoriales de tipo primario (120); lo cual ha llevado a asociar los receptores cannabinoides con procesos de nocicepción. Existen evidencias de que el Δ^9 -THC y los cannabinoides previenen la transmisión del dolor cuando se administran directamente en la médula espinal, tronco encefálico o en el tálamo (123); además, el dolor por sí mismo induce la liberación de anandamida en el área gris periacueductal, una región moduladora del dolor, lo que sugiere que el sistema endocanabinoide tiene un papel importante en la modulación del dolor.

La marihuana y el sistema endocanabinoide

Muchos cannabinoides tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias, demostradas en modelos animales y en la observación clínica. En los reportes de Ibrahim en 2005 y da Fonseca Pacheco en 2008, se presentan evidencias de que los efectos antinociceptivos de los cannabinoides involucran la activación del sistema opioide y viceversa (124, 125). Además, se ha demostrado que agonistas de receptores CB mejoran el efecto de agonistas del receptor opioide μ en una gran variedad de modelos de analgesia (126-128), corroborando así la acción analgésica del sistema endocanabinoide. Incluso, se ha corroborado que la activación de receptores para cannabinoides incrementan el efecto analgésico de antiinflamatorios no esteroideos (129, 130), resaltando la posibilidad de una nueva terapéutica que involucre ambos tipos de fármacos para lograr potenciar su acción farmacológica. En otros ensayos, el Δ^9 -THC mostró un efecto analgésico en el dolor canceroso y en el dolor por lesión de la médula espinal, semejante al producido por codeína y otros analgésicos menores, pero de mayor duración (131). Asimismo, ensayos clínicos en pacientes con dolor postoperatorio demostraron un alivio significativo del dolor al ser tratados con el levonantrodol, un canabinoide sintético, en comparación con el placebo (132).

Cabe mencionar que el efecto analgésico se ha considerado inseparable del efecto psicomimético; sin embargo, existen datos de algunos cannabinoides no psicoactivos que tienen propiedades analgésicas. Así, el CBD, un canabinoide no psicoactivo, tiene un potente efecto analgésico, aunque limitado por un efecto techo, es decir, que logra un efecto analgésico máximo y éste no aumentará a mayores dosis (133). Además, dos cannabinoides sintéticos en fase de investigación animal, el Δ^8 THC-11oico y el (-)-HU-210, parecen tener dissociados el efecto analgésico y el psicomimético, lo cual mejora en gran manera su perfil terapéutico (134).

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de estudios sobre la actividad analgésica de los cannabinoides, es necesaria una investigación más profunda sobre su efecto analgésico en el dolor

crónico y en el postoperatorio, llevando a cabo ensayos clínicos controlados; así como la búsqueda de nuevos compuestos desprovistos de efectos psicomiméticos.

Efecto neuroprotector

Los efectos neuroprotectores de los cannabinoides, observados en estudios animales, incluyen mecanismos como la inhibición de la síntesis excesiva de glutamato, inhibición del flujo de calcio al interior de las células (51), propiedades antioxidantes (135) que reducen el daño causado por radicales de oxígeno y modulación del tono vascular (136-138). Los diferentes mecanismos de acción de los cannabinoides llaman la atención de los investigadores, ya que detienen procesos que conducen al daño neuronal y que juegan un papel muy importante en enfermedades neurodegenerativas como EP y EA, así como en la esclerosis múltiple.

Se sabe que, en cultivos celulares, los agonistas cannabinoides actúan a través de los receptores CB1 y proteínas G que conllevan a la inhibición de la liberación de glutamato. Esta actividad sugiere que estos receptores pudieran disminuir la excitotoxicidad (135) y el consecuente daño neuronal causado por una alta liberación de glutamato. El grupo de Greenberg en 2003 examinó el efecto de los cannabinoides sobre la muerte neuronal en un modelo de isquemia. Los resultados muestran que el agonista canabinoide R(1)-WIN55212-2 mejora la viabilidad celular de neuronas hipocampales y corticales que fueron previamente sometidos a una isquemia cerebral global, inducida por la oclusión de la arteria media cerebral. Esto indica un efecto antiapoptótico por parte de los cannabinoides. Este efecto protector se vio disminuido al antagonizar el receptor CB1; lo cual nos lleva a asociar el efecto neuroprotector con la actividad de este receptor en particular (139). Además, se ha demostrado que, después de una lesión mecánica en el encéfalo, el 2-AG tiende a aumentar su concentración; por lo que pudiera tener un papel neuroprotector en el que el sistema

canabinoide también estaría implicado. En un reporte de 2001, al administrar 2-AG después de una lesión mecánica en el hipocampo, se observa una disminución del edema, una recuperación clínica más rápida y una reducción en la muerte neuronal hipocampal en comparación con el grupo control. Asimismo, se destaca una vez más la participación del receptor CB1 en este efecto neuroprotector, pues se demuestra que el efecto benéfico de la activación del sistema canabinoide se ve drásticamente disminuido por el antagonismo de este receptor (140).

Por su parte, Lastres-Becker en 2005 demuestra que la administración de canabinoides disminuye la neurodegeneración producida por la neurotoxina 6-OHDA, tanto en un modelo *in vitro* como *in vivo*. En este estudio, se corrobora la acción tóxica de la 6-OHDA en neuronas dopaminérgicas al encontrar que esta toxina genera una disminución de dopamina y una reducción de la actividad de la tirosina hidroxilasa (enzima limitante en la síntesis de dopamina) en estriado, acompañadas por una reducción de los niveles de RNA mensajero para tirosina hidroxilasa en la *sustancia nigra*. Asimismo, se describe que la administración del Δ^9 -THC y CBD disminuye los efectos tóxicos de la 6-OHDA *in vivo*; incluso, se demostró que un agonista canabinoide no selectivo (HU-210) incrementa la supervivencia celular de cultivos de células granulares de cerebelo de ratón expuestos a esta neurotoxina (141). Estos resultados dan la pauta para reconsiderar a los agonistas del sistema canabinoide como una herramienta útil para el tratamiento de la EP.

En lo que respecta a la enfermedad de Alzheimer, se sabe que uno de los marcadores histopatológicos que la caracteriza son las placas neuríticas, conformadas por la proteína amiloide beta (A β) (142). El A β se describe como un péptido hidrofóbico con un peso molecular de 40 kDa, constituido de 39 (A β_{1-40}) a 43 (A β_{1-42}) aminoácidos (143). El A β se genera a partir de la proteólisis por la β y γ secretasas del dominio extracitoplasmático de la proteína precursora del

A β (144, 145). Se ha sugerido que la fracción 25-35 del A β (A β_{25-35}) es el dominio neurotóxico y cuyo mecanismo de daño se centra en el estrés oxidativo y un proceso inflamatorio crónico que guía a las células neuronales a la apoptosis (146, 147). En estudios de Ramírez en 2004, se demuestra que la administración intracerebroventricular de canabinoides sintéticos (WIN55212-2) en rata previene la activación de la microglía y la pérdida neuronal generadas por el péptido A β ; lo que se ve reflejado finalmente en una mejoría de procesos cognitivos a largo plazo (148).

Asimismo, se ha propuesto a los canabinoides como potentes agentes terapéuticos en el tratamiento de la esclerosis múltiple, ya que los receptores CB1 y CB2 juegan un papel importante en la regulación de la inflamación autoinmune en el sistema nervioso central (149); además, el agonista no selectivo de los receptores canabinoides (WIN55,212-2) inhibe la entrada de leucocitos al SNC (150, 151) y disminuye la progresión de esta enfermedad autoinmune (152).

Comentario final

Los antecedentes presentados en esta revisión nos permiten reconocer que la utilización de la marihuana, de sus principios activos y de análogos sintéticos, no sólo ofrecen el ya conocido efecto recreativo, sino que también presentan una gama de aplicaciones terapéuticas hasta ahora poco difundidas, debido a la falta de estudios que respalden su uso. Por fortuna, actualmente se realizan alrededor del mundo numerosas investigaciones que, en los próximos tiempos, nos permitirán poner en la balanza los beneficios y los riesgos del consumo de la marihuana y sus derivados. Podremos entonces conocer a fondo el alcance terapéutico de esta planta tan popular en nuestra sociedad.

Es importante tomar en cuenta que gracias a los efectos producidos por el consumo de esta planta, se llegó al conocimiento de un nuevo sistema encargado de la modulación de múltiples eventos ocurrientes en el Sistema Nervioso

Central, y que su estudio exhaustivo nos llevará al entendimiento de su verdadera función y relación con otros sistemas de neurotransmisión, como el dopaminérgico y el glutamatérgico.

Finalmente, reconsiderando no sólo el uso terapéutico de la marihuana sino también el de la enorme cantidad de plantas en la medicina tradicional universal, cabría citar que Paracelso ya afirmaba desde el siglo XVI: “Todas las cosas tienen veneno, y no hay nada que no lo tenga. Si una cosa es veneno o no, depende solamente de la dosis”.

REFERENCIAS

1. **Zuardi, AW.** History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras. Psiquiatr* 2006; 28(2):153-7.
2. **Hall W, Solowij N.** Adverse effects of cannabis. *Lancet* 1998; 352:1611-15.
3. **Glockner J, Soto E,** compiladores. La realidad alterada. Drogas, enteógenos y cultura. 1era ed. México (DF): Debate; 2006. pp. 96, 162-7.
4. **Childers SR, Breivogel CS.** Cannabis and endogenous cannabinoid systems. *Drug Alcohol Depend* 1998; 51:173-87.
5. **Jimenez-Del-Rio M, Daza-Restrepo A, Velez-Pardo C.** The cannabinoid CP55,940 prolongs survival and improves locomotor activity in *Drosophila melanogaster* against paraquat: Implications in Parkinson's disease. *Neurosci Res* 2008; 61:404-11.
6. **Svíženská I, Dubový P, Šulcová A.** Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures-A short review. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 90:501-11.
7. **Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I.** Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación. 2a ed. Madrid: Panamericana; 2003. p. 265.
8. **Ramos-Atance JA, Fernández-Ruiz J.** Canabinoides: propiedades químicas. Monografía *Cannabis*. Adicciones 2000; 12 (sppl 2):41-58.
9. **Iversen, LL.** The Science of Marijuana. 1era ed. New York (NY): Oxford University Press; 2000. pp. 26, 5, 6, 172-4.
10. **Ramos-Atance JA, Fernández-Ruiz J.** Uso de los canabinoides a través de la historia. Canabinoides: propiedades químicas. Monografía *Cannabis*. Adicciones 2000; 12 (sppl 2):19-30.
11. **INEGI,** Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Encuesta Nacional de Adicciones 2002 (ENA 2002). México.
12. **Iversen, LL.** The science of marijuana. 1ra ed. New York (NY): Oxford University Press; 2000. p. 2.
13. **Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG.** Constituent of *Cannabis sativa* L. A review of the natural constituent. *J Nat Prod* 1989; 43:169-234.
14. **Dewey, WL.** Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 151-78.
15. **Tsatsakis AM, Tutudaki M, Stiakakis I, Dimopoulou M, Tzatzarakis M, Michalodimitrakis M.** Characterisation of cannabis plants phenotypes from illegal cultivations in Crete. *Boll Chim Farm* 2000; 139(sppl 3):140-5.
16. **Mechoulam R, Devane WA, Glaser R.** Cannabinoid geometry and biological activity in marijuana/Cannabinoids. En: Murphy L, Bartke A. *Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Ratón, FL: CRC Press; 1992. p. 1-34.
17. **Condie R, Herring A, Koh WS, Lee M, Kaminski NE.** Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the murine T-cell line, EL4.IL-2. *J Biol Chem* 1996; 271:13175-83.
18. **Zuardi AW, Shirakawa I, Finkelfarb E, Karniol IG.** Action of canabidiol on the anxiety and other effects produced by delta-9-THC in normal subjects. *Psychopharmacology* 1982; 76:245-50.
19. **Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D.** Cannabidiol and (-)D9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8268-73.
20. **Makriyannis A, Yang DP, Griffin RG, Dasgupta SK.** The perturbation of models membranes by (-)-delta-9-tetrahydrocannabinol into erythrocytes membranes in vivo and its effect on membrane fluidity. *Experientia* 1984; 40:866-8.
21. **Gill EW, Jones G.** Brain levels of delta-1-tetrahydrocannabinol and its metabolites in mice correlation with behaviour and effect of the metabolic inhibitors SKF 525A and piperonyl butoxide. *Biochem Pharmacol* 1972; 21:2237-48.
22. **Harvey, DJ.** Stability of cannabinoids in dried samples of cannabis dating from around 1986-1905. *J Ethnopharmacol* 1990; 28:117-28.
23. **Garret ER, Gouyette AJ, Roseboom H.** Stability of tetrahydrocannabinols, II. *J Pharm Sci* 1978; 67:27-32.
24. **Brailowsky S.** Las Sustancias de los Sueños: Neuropsicofarmacología. 1ª edición. México: Fondo de Cultura Económica; 1995. p. 198-207.
25. **Lindgren JE, Ohlsson A, Agurell S, Hollister L, Gillespie H.** Clinical effects and plasma levels of delta 9-tetrahydrocannabinol (delta 9-THC) in heavy and

- light users of cannabis. *Psychopharmacology* 1981; 74:208-12.
26. **Barnett G, Chiang CW, Perez-Reyes M, Owens SM.** Kinetic study of smoking marihuana. *J Pharmacokinetics Biopharmaceut* 1982; 10:495-506.
 27. **Hollister LE, Gillespie HK, Ohlsson A, Lindgren JE, Wahllen A, Agurell S.** Do plasma concentrations of 9-tetrahydrocannabinol reflect the degree of intoxication? *J Clin Pharmacol* 1981; 21:171S-7S.
 28. **Grotenhermen, F.** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:327-60.
 29. **Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, Ross RA, Banner WK, Saha B, et al.** O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000; 129: 577-84.
 30. **Garret ER, Hunt CA.** Pharmacokinetics of Δ -9-THC in dog. *J Pharm Sci* 1977; 66:395-407.
 31. **Klausner HK, Wilcox HG, Dingell JV.** The use of zonal centrifugation in the investigation of the binding of Δ -9-THC to plasma lipoproteins. *Drug Metab Dispos* 1975; 3:314-9.
 32. **Monsalve C, Gomar C.** Usos terapéuticos del cannabis. *FMC* 2000; 7:250-9.
 33. **Ramos Atance JA, Fernández Ruiz J.** Cannabinoides: propiedades químicas y aspectos metabólicos. *Adicciones* 2000; 12 (Suppl 2):41-56.
 34. **Williamson EM, Evans F.** Cannabinoids in clinical practice. *Drugs* 2000; 60:1303-14.
 35. **Fernandez-Ruiz JJ, Rodríguez F, Navarro M, Ramos JA.** Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons. En: Bartke A, Murphy LL. *Neurobiology and neurophysiology of cannabinoids*. Biochemistry and physiology of substance abuse. Boca Ratón, FL: CRC Press; 1992. p. 119-64.
 36. **Burstein S., Kupfer D.** Hydroxylation of trans-delta-tetrahydrocannabinol by hepatic microsomal oxygenases. *Ann NY Acad Sci* 1971; 191:61-7.
 37. **Bornheim LM, Lasker JM, Raucy JL.** Human hepatic microsomal metabolism of delta-1-Tetrahydrocannabinol. *Drug Metab Dispos* 1992; 20:241-6.
 38. **Harvey DJ, Martin BR, Paton WDM.** Identification of glucuronides as in vivo liver conjugates of seven cannabinoids and some of their hydroxy and acid metabolites. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1977; 16:265-79.
 39. **Leighty EG, Fentiman Jr. AF, Foltz RL.** Long-retained metabolites of delta 8 and delta 9- tetrahydrocannabinol identified as novel fatty acid conjugates. *Res Commun Chem Pathol pharmacol* 1976; 14:13-28.
 40. **Mecholuan, R.** Cannabinoid chemistry. In *Marihuana, Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects*. Academic, New York: p. 1-99.
 41. **Harvey DJ.** Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. *Biochemistry and Physiology of substance abuse*, CRC Press, Boca Raton, FL, p. 279-365.
 42. **Yamamoto I, Kuzuoka K, Watanabe k, Narimatsu S, Yoshimura H.** Metabolic formation and pharmacological effects of 11-hydroxy-cannabinol. *Marihuana: An Interdisciplinary Research Report*. National Campaign Against Drug Abuse, Australian Government Printing Services, Canberra: p.135-40.
 43. **Harvey DJ, Martin BR, Paton WDM.** In vivo metabolism of cannabinol by the mouse and rat and a comparison with the metabolism of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Biomed Mass Spectrom* 1977; 4:364-70.
 44. **Perez-Reyes M, Wall ME.** Presence of delta 9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl med* 1982; 307:819-20.
 45. **Pazos MR, Nuñez E, Benito C, Tolón RM, Romero J.** Functional neuroanatomy of the endocannabinoid system. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; 81:239-47.
 46. **Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al.** Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol* 1995; 50:83-90.
 47. **Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al.** International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors. *Pharmacological Reviews* 2002; 54(Suppl 2): 161-202.
 48. **Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al.** Isolation and structure of a Brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* (1992); 258: 1946-1949.
 49. **Piomelli, D.** The molecular logic of endocannabinoid signaling. *Nature Reviews Neuroscience* 2003; 11:873-4.
 50. **Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M.** Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 1993; 365 (6441):12-3.
 51. **Lunn, CA.** A novel cannabinoid peripheral cannabinoid receptor-selective inverse agonist blocks leukocyte recruitment in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316:780-8.
 52. **Devane WA, Dyzarz FA, Johnson MR, Melvin LS, Howlett AC.** Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 1988; 34:605-13.
 53. **Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young**

La marihuana y el sistema endocanabinoide

- AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990; 346:561-4.
54. Howlett, AC. The CB1 cannabinoid receptor in the Brain. *Neurobiol Dis* 1998; 5:405-6.
55. Ishac EJ, Jiang L, Lake KD, Varga K, Abood ME, Kunus G. Inhibition of exocytotic noradrenaline release by presynaptic cannabinoid CB1 receptors on peripheral sympathetic nerves. *Br J Pharmacol* 1996; 118:2023-28.
56. Herkenham M, Lynn AB, de Costa BR, Richfield EK. Neuronal localization of cannabinoid receptors in the basal ganglia of the rat. *Brain Res* 1991; 547:267-74.
57. Pertwee, RG. Pharmacology of cannabinoids CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* 1997; 74:129-180.
58. Herkenham M, Groen BGS, Lynn AB, de Costa BR, Richfield EK. Neuronal localization of cannabinoid receptors and second messengers in mutant mouse cerebellum. *Brain Res* 1991; 552: 301-10.
59. Ho BY, Zhao J. Determination of the cannabinoid receptors in mouse x rat hybridoma NG108-15 cells and rat GH4C1 cells. *Neurosci Lett* 1996; 212:123-6.
60. Felder CC, Briley EM, Axelrod J, Simpsom JT, Mackie K, Devane WA. Anandamide, an endogenous cannabimimetic eicosanoid, binds to the cloned human cannabinoid receptor and stimulates receptor-mediated signal transduction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999.
61. Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Bourrié B, Canat X, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases by stimulation of the central cannabinoid receptor CB1. *Biochem J* 1995; 312: 637-41.
62. Oviedo A, Glowa J, Herkenham M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain: a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1993; 616 293-302.
63. Lastres-Becker I, Cebeira M, de Ceballos ML, Zeng BY, Jenner P, Ramos JA, et al. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1827-32.
64. Romero J, Berrendero F, Pérez-Rosado A, Manzanares J, Rojo A, Fernández-Ruiz JJ, et al. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptors mRNA levels in the caudate-putamen. *Life*.
65. Pertwee RG, Wickens AP. Enhancement by chlórdiazepoxide of catalepsy induced in rats by intravenous or intrapallidal injections of enantiomeric cannabinoids. *Neuropharmacol* 1991; 30: 237-44.
66. Hillard CJ, Auchampach JA. In vitro activation of brain protein kinase C by the cannabinoids. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1220: 163-70.
67. Maneuf YP, Nash JE, Crossman AR, Brotchie JM. Activation of the cannabinoid receptor by Δ^9 -tetrahydrocannabinol reduces γ -aminobutyric acid uptake in the *globus pallidus*. *Eur J Pharmacol* 1996; 308:161-4.
68. Mackie K. Cannabinoid receptor homo- and heterodimerization. *Life Sci* 2005; 77: 1667-73.
69. Meschler JP, Howlett A. Signal transduction interactions between CB1 cannabinoid and dopamine receptors in the rat and monkey striatum. *Neuropharmacol* 2001; 40:918-26.
70. Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999; 2-4.
71. Glass M, Felder CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB1 and dopamine D2 receptors augments cAMP accumulation in striatal neurons: Evidence for a Gs linkage to the CB1 receptor. *J Neurosci* 1997; 17(spl 14):5327-33.
72. Floran B, Floran L, Sierra A, Aceves J. D2 receptor-mediated inhibition of GABA release by endogenous dopamine in the rat *globus pallidus*. *Neurosci Lett* 1997; 237:1-4.
73. González B, Paz F, Florán L, Aceves J, Erlij D, Florán B. Cannabinoid agonist stimulate [3H]-GABA release in the *globus pallidus* of the rat when Gi Protein-receptor coupling is restricted: Role of dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 32.
74. Lepicier P, Bouchard JF, Lagneux C, Lamontagne D. Endocannabinoids protect the rat isolated heart against ischaemia. *Br J Pharmacol* 2003; 139:805-15.
75. Núñez E, Benito C, Tolón RM, Hillard CJ, Griffin WST, Romero J. Glial expression of cannabinoid CB2 receptors and fatty acid amide hydrolase are beta amyloid-linked events in Down's syndrome. *Neurosci* 2008; 151:104-10.
76. Di-Marzo, V. Targeting the endocannabinoid system: to enhance or reduce? *Nat Rev Drug Discovery* 2008; 7:438-55.
77. Shire D, Calandra B, Rinaldi-Carmona M, Oustric D, Pessègue B, Bonnin-Cabanne O, et al. Molecular cloning, expression and function of murine CB2 peripheral cannabinoid receptor. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1307:132-6.
78. Schultes R, Hofmann A. *Plantas de los dioses*. 2a. ed. México: Fondo de cultura económica; 2000. p. 101.
79. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA* 1996; 272(Suppl 7):521-7.
80. Ashton, CH. Adverse effects of cannabis and

- cannabinoids. *Br J Anaesth* 1999; 83:637-49.
81. **Thomas, H.** Psychiatric symptoms in cannabis users. *Brit J Psychiat* 1993; 163:141-9.
 82. **Jones RT.** Marihuana: human effects. *Handbook of Psychopharmacology* 1978; 12:p. 373-412.
 83. **Lichtman AH, Martin BR.** Delta 9-tetrahydrocannabinol impairs spatial memory through a cannabinoid receptor mechanism. *Psychopharmacology* 1996; 126: 125-31.
 84. **Katona I, Sperlagh B, Magloczky Z, et al.** GABAergic interneurons are the targets of cannabinoid actions in the human hippocampus. *Neuroscience* 2000; 100: 797-804.
 85. **Bohme GA, La Ville M, Ledent C, Parmentier M, Imperato A.** Enhanced long term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 2000; 95: 5-7.
 86. **Reibaud M, Obinu MC, Ledent C, Parmentier M, Bohme GA, Imperato A.** Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* 1999; 379: R1-R2.
 87. **Cimbura G, Lucas DM, Bennett RC, Donelson AC.** Incidence and toxicological aspects of cannabis and ethanol detected in 1,394 fatally injured drivers and pedestrians in Ontario (1982-1984). *J Forensic Sci* 1990; 35:1035-41.
 88. **Tashkin, DP.** Pulmonary complications of smoked substance abuse. *West J Med* 1990; 152:525-30.
 89. **Sridhar KS, Raub WA, Weatherby NL Jr.** Possible role of marijuana smoking as a carcinogen in the development of lung cancer at a young age. *Journal of Psychoactive Drugs* 1994; 26(Suppl 3):285-8.
 90. **Lee ML, Novotny M, Bartle KD.** Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem* 1976; 48 (sppl 2):405-1.
 91. **Mittleman MA, Lewis RA, Maclure M, Sherwood JB, Muller JE.** Triggering myocardial infarction by marijuana. *Circulation* 2001; 103:2805-9.
 92. **Polen MR, Sidney S, Tekawa IS, Sadler M, Friedman GD.** Health care use by frequent marijuana smokers who do not smoke tobacco. *West J Med* 1993; 158:596-601.
 93. **Adams IB, Martin BR.** Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction* 1996; 91:1585-614.
 94. **Friedman H, Newton C, Klein TW.** Microbial infections, immunomodulation, and drugs of abuse. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16(Suppl 2):209-19.
 95. **Zhu LX, Sharma S, Stolina M, Gardner B, Roth MD, Tashkin DP, et al.** Delta-9 tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway. *J Immunology* 2000; 165(Suppl 1):373- 80.
 96. **Hanssen.** Cannabinoids enhance susceptibility of immature brain to ethanol neurotoxicity. *Ann Neurol* 2008; 64(1):42-52.
 97. **Novotny M, Lee ML, Bartle KD.** A possible chemical basis for the higher mutagenicity of marihuana smoke as compared to tobacco smoke. *Experientia* 1976; 32: 280-2.
 98. **Busch FW, Seid DA, Wei ET.** Mutagenic activity of marihuana smokes condensates. *Cancer Lett* 1979; 6: 319-24.
 99. **Wehner FC, Van Rensburg SJ, Theil PG.** Mutagenic activity of marihuana and transkei tobacco smoke condensates in the *Salmonella*/microsome assay. *Mutat Res* 1980; 77: 135-42.
 100. **Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G.** Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med* 1974; 290: 872-4.
 101. **Hollister, LE.** Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 1986; 38:1-17.
 102. **Zimmer L, Morgan JP.** Marijuana Myths, Marijuana Facts. New York: Lindesmith Center, 1997.
 103. **Lares A, Ochoa Y, Bolanos A, Aponte N, Montenegro M.** Effects of the resin and smoke condensate of *Cannabis sativa* on the oestrus cycle of the rat. *Bull Narc* 1981; 33: 55-61.
 104. **Sauer MA, Rifka SM, Hawks RL, Cutler GB, Loriaux DL.** Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 224: 404-7.
 105. **Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I.** Drogodependencias: farmacología, patología, psicología, legislación. 2ª edición, Madrid: Médica Panamericana; 2003. p. 288-90.
 106. **Haney M, Ward AS, Comer SD, Wards AS, Foltin RW, Fischman MW.** Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacol* 1999; 141:395-404.
 107. **O'Brien, C.** Adicción y abuso de drogas. En: Harman JG, Limbird LE, Goodman & Gilman A. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª. ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 646.
 108. **Abood ME, Martin BR.** Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 201-7.
 109. **Bass CE, Martin BR.** Time course for the induction and maintenance of tolerance to delta-9-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000; 60: 113-9.
 110. **Rodríguez de Fonseca F, Gorriti MA, Fernandez-Ruiz JJ, Palomo T, Ramos JA.** Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem*