

EFEKTOS ADVERSOS Y PALIATIVOS DE LOS CANABINOIDES

Carlos M. Contreras^{1,2} Ana G. Gutiérrez-García², Margarita Saavedra², Blandina Bernal-Morales², Juan Francisco Rodríguez-Landa², Minerva Hernández-Lozano²

SUMMARY

In a wide sense, a palliative agent is a remedy that attenuates some symptoms associated with a disease, whereas a therapeutic agent is the one capable of curing a disease. Marihuana (*Cannabis sativa*) is a plant from Central Asia and its main active components (cannabinoids) are three: tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol. They possess psychotropic and vegetative effects and, empirically, are reputed to exert some supposedly therapeutic actions involving the control of pain, vomiting, intraocular pressure and many other ailments.

In agreement with official data from the "Consejo Nacional contra las Adicciones" (CONADIC, Mexico), during 1998-2000, the most extensively abused substances were marihuana, cocaine and industrial solvents. The consumption of marihuana in Mexico has increased with time. The average prevalence of the use of cannabis among the urban population from 12 to 65 years of age is 5.3%. The cities with the highest consumption of marihuana are Tijuana (14.7%), Ciudad Juárez (9.2%), Guadalajara (7.5%), Mexico City (7.3%), Monterrey (4.1%) and Matamoros (3.6%), a fact that indicates that the north-central region of Mexico is the most affected. Marihuana is the main drug consumed by almost all age groups without any distinction of gender. The consumption is predominantly higher in males (13.9%) than in females (6.9%), and among children from 12 to 17 years old who do not live with their families. The percentage of adolescents consuming marihuana is larger among youths who are not students (4.2%) than in the student population (1.3%). Thus, marihuana consumption is a real problem of public health in Mexico.

The existence of at least two receptors to cannabinoids is well known, as well as a group of substances synthesized by the organism itself, denominated endocannabinoids, whose pharmacological properties resemble those of the plant. These observations have caused some parliamentary discussions that have led some countries to approve the use of the synthetic cannabinoid-related substances for therapeutic purposes. In the present review, recent literature was analyzed in order to offer an objective scientific perspective about the use of marihuana. Five relevant observations are pointed out: 1) Studies with positive findings, lack adequate controls. 2) The standards of comparison used, are not the most suitable, for example, the supposed analgesic property of cannabinoids is commonly compared with codeine,

and the possible antiemetic capability of cannabinoids is not compared with well-known commercial and safe drugs with verified potency, such as the 5HT₃ receptor subtype agonist, odansetron. 3) Some authors claim that the plant may acts as a whole, and therefore some of the synthetic cannabinoids approved in other countries for therapeutic uses might not produce notable effects. 4) Only a few patients experience some improvement in their symptoms; however most of them experience the psychotropic actions of cannabinoids. And, 5) there are ethical aspects to reconsider in the case of patients who never before had consumed cannabinoids.

The following aspects of the clinical use of cannabinoids are discussed in this review. For example, diverse reports suggest that marihuana increases food intake through CB1 receptor-stimulation producing hyperphage by itself, as well as anorexia related to immunodeficiency syndrome and cancer treatment. However, these patients also experience the psychotropic side-effects of marihuana and which lead them to leave the treatment. Regarding pain, cannabinoids produce spinal analgesia in experimental animals, which might be mediated by suppression of neuronal nociceptive activity and the activation of opioid receptors. Nevertheless, most researchers who are exploring the efficacy of cannabinoids in pain treatment employ codeine as a reference, although codeine is in disuse due to its vegetative effects and poor potency, and do not compare it with other powerful analgesics such as opioids or prostaglandin inhibitors. In the immunologic system, cannabinoids act on CB2 receptors, decreasing the function of immune T and B cells, killer cells and macrophages. Therefore, infection processes might be increased in debilitated patients. By contrast, the immunosuppressant action of cannabinoids could be useful in hyperactivity of the immunologic system, as in the case of multiple sclerosis. On the other hand, recent findings suggest that a lipid imbalance (mainly with arachidonic acid) is a primary factor in the etiology of cystic fibrosis. Since the endocannabinoids are fatty acid derivatives, it has been hypothesized that the patients who suffer cystic fibrosis can receive benefits by the administration of cannabinoids (i.e. restoring the balance between fatty acids, reducing the symptoms and increasing life expectancies). Regarding reproduction research, prenatal cannabinoid exposure has been associated with a high perinatal morbidity but the possible long-term consequences are still poorly understood. Therefore, animal models of perinatal cannabinoid

¹ Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz. México.

Correspondencia: Dr. Carlos M. Contreras. AP 320, Xalapa 91000, Veracruz. e-mail ccontreras@uv.mx. Tel-Fax: (228) 812-5746; 812-5738

Recibido primera versión: 21 de enero de 2003. Recibido segunda versión: 1 de agosto de 2003. Aceptado: 28 de agosto de 2003.

exposure have provided a useful tool for examining the developmental effects of the offspring. Results show alteration in the ontogeny of spontaneous locomotor activity and exploratory behavior. Adult animals exposed during pregnancy and lactation exhibited persistent alterations of the behavioral response to novelty, social interactions and sexual behavior. However, available data regarding the long-term behavioral and cognitive effects in humans are scarce to be compared with animal results. In other studies, some endocannabinoids generated in monocytes and platelets show that they are potent vasodilators and related to hypotension following hemorrhagic shock. Thus, animals treated with anandamide reduce their survival rate. In contrast, administration of the CB1 antagonist (SR141716A) increases the arterial pressure, the respiratory frequency and the survival rate in a dose-response manner. Thus, inhibition of the endogenous cannabinoids reverts the hemorrhagic shock with notorious efficacy, similar to endogenous opioids. In this sense, some other reports suggest that cannabinoids are useful to treat glaucoma, because cannabis reduces intraocular pressure in 60% of the users, although there are other drugs lacking psychotropic effects with proved and accepted efficacy in the treatment of glaucoma. Marihuana may also have certain anticonvulsant properties; however delta-9THC alters sleep patterns in humans and could not be recommendable. In spite of some positive reports on the treatment of partial or tonic-clonic seizures, there is a lack of controlled studies. An apparent positive finding is that ligands to endocannabinoids receptors are suggested to exert neuroprotective effects because endocannabinoids reduce brain ischemic-induced lesion in rats and attenuate neuronal injuries produced by hypoxia and glucose deprivation in cultured cells. Once more, controlled studies are required to support or refuse these observations.

The discovery of endocannabinoids and their receptors opens fields for comprehension of the processes involved in the psychophysiology of affective disorders and certain aspects of motivation; and recent advances in genomic medicine might lead us to speculate on the manipulation of endocannabinoid receptors. However, endocannabinoids exert well defined actions related with feeding, mood, sensorial perception and time sense; therefore, the genomic manipulation of these receptors, might suppress the use of marihuana in addicts, but probably also create problems concerning appetite and mood, among other behavioral aspects.

In consequence, it is concluded that cannabinoids are substances that possess some palliative effects rather than therapeutic, and that their administration to seriously weakened patients should be preceded by exhaustive analysis of another therapeutics choices.

Key words: Marihuana, cannabinoids, psychotropics, drug abuse, tetrahydrocannabinol, anandamide.

RESUMEN

En un sentido amplio, un paliativo es un remedio que mitiga los trastornos asociados a lo incurable, mientras que un agente terapéutico es aquel capaz de curar una enfermedad. La marihuana (*Cannabis sativa*) es una planta originaria de Asia Central y sus principales componentes activos (canabinoides) son tres: el tetrahidrocannabinol, el canabinol y el canabidiol, los cuales poseen propiedades psicotrópicas y vegetativas. Empíricamente, se les han atribuido ciertas acciones, en el manejo del dolor, del vómito y del aumento de la presión intraocular, entre otros síntomas.

Particularmente en nuestro país y de acuerdo con datos oficiales del Consejo Nacional contra las Adicciones (CONADIC), durante el periodo comprendido de 1998 a 2000, las sustancias de consumo más extendido fueron la marihuana, la cocaína y los disolventes industriales. El consumo de marihuana en México se ha incrementado a través del tiempo, sin distinción de sexo, aunque predomina en el género masculino (13.9%) con respecto al femenino (6.9%) y entre adolescentes de 12 a 17 años que no viven con su familia; asimismo se documenta un mayor consumo en no estudiantes (4.2%) comparado con la población de estudiantes (1.3%). La prevalencia promedio del consumo de *Cannabis sativa* en la población urbana de 12 a 65 años es de 5.3%. En particular, las ciudades con mayor consumo son Tijuana (14.7%), Ciudad Juárez (9.2%), Guadalajara (7.5%), Ciudad de México (7.3%), Monterrey (4.2%) y Matamoros (3.6%), reflejándose que la zona norte-centro del país es la más afectada. Así, el consumo de marihuana es un problema real de Salud Pública.

Por otro lado, se ha aislado una serie de sustancias sintetizadas por el propio organismo cuyas propiedades farmacológicas se asemejan a las de los canabinoides y que, por ser agonistas de los receptores específicos también presentes en el organismo, reciben la denominación de endocannabinoides, cuya manipulación farmacológica podría ser de utilidad terapéutica.

Estas observaciones han llevado a la legalización del uso de los canabinoides con fines terapéuticos, en algunos países. En la presente revisión se analizó bibliografía reciente a fin de ofrecer una perspectiva científica y objetiva acerca del uso médico de la marihuana. Se tienen cinco observaciones a considerar a propósito de aceptar o no a la marihuana como una alternativa terapéutica: 1) Los estudios documentan hallazgos positivos, carecen de controles adecuados; 2) los estándares de comparación, no son los más idóneos, por ejemplo, la potencia analgésica de los canabinoides suele ser comparada con la codeína, que es un analgésico en desuso por su baja potencia, en tanto que la eficacia antiemética de los canabinoides no es comparada con compuestos de eficacia comprobada, es decir, los agonistas al receptor serotonérgico 5-HT₃, como el odanestrón; 3) algunas investigaciones arguyen que la planta puede actuar como un todo, por lo que los canabinoides sintéticos aprobados para su uso terapéutico en otros países, podrían carecer de efectos notables; 4) son pocos los pacientes que responden de manera eficaz al tratamiento en comparación con los que experimentan los efectos psicotrópicos; y 5) cuando la población blanco son pacientes que nunca antes habían consumido canabinoides, se deben considerar aspectos éticos.

El hallazgo de los endocannabinoides abre caminos para la comprensión de los procesos homeostáticos relacionados con los afectos y ciertos aspectos de la motivación, y los avances recientes en medicina genómica han conducido a especular sobre la manipulación de receptores a endocannabinoides. Sin embargo, la manipulación de estos receptores, si bien puede suprimir el uso de la marihuana en adictos, quizás tenga repercusiones en el apetito, el talante, la percepción y el sentido del tiempo entre otros aspectos conductuales, toda vez que los endocannabinoides tienen acciones bien definidas sobre los puntos antes mencionados.

Por lo tanto, se concluye que los canabinoides poseen algunos efectos paliativos, no terapéuticos, cuya administración a enfermos graves y debilitados podría representar riesgos innecesarios y su posible uso terapéutico debe ser precedido por el análisis exhaustivo de otras opciones terapéuticas.

Palabras clave: Marihuana, canabinoides, psicotrópicos, sustancias de abuso, tetrahidrocannabinol, anandamide.

INTRODUCCIÓN

El uso de la marihuana (*Cannabis sativa L*) se remonta a milenios, pero fue hacia la mitad del siglo pasado cuando se dio inicio al estudio sistemático de sus acciones. La inhalación de los humos de la marihuana produce efectos vegetativos y psicotrópicos (cuadro 1). Entre los primeros destacan el incremento del apetito y de la sed, la sequedad de boca y garganta y, las palpitaciones. Entre los efectos psicotrópicos destacan las sensa-

ciones de empatía aumentada, tranquilidad, alteraciones motoras, disminución en la comunicación verbal y pérdida del sentido del tiempo. Tanto los efectos vegetativos como los psicotrópicos, obedecen al principal compuesto psicoactivo de la *cannabis*, el delta-9-tetrahidrocannabinol (delta-9-THC), el cual ejerce sus acciones con dosis totales que van de 3 a 13 mg si la vía de administración es por inhalación y de 8 a 30 mg por la vía oral (12). Estos datos son relevantes debido a que, como se verá más adelante, las dosis ensayadas

CUADRO 1
Uso de la marihuana: efectos farmacológicos y terapéuticos

Efectos farmacológicos	Posibles efectos terapéuticos	Sustancias de referencia
Vegetativos: Hambre Sed Sequedad de boca y garganta Palpitaciones	Analgésico	Analgésicos: opiácos, inhibidor de prostaglandinas, agonistas α -2-adrenérgicos (clonidina), corticosteroides, lidocaina, ketamina
Psicotrópicos: Empatía aumentada Tranquilidad Relajación Alteraciones motoras Alteraciones en la memoria a corto plazo Disminución de la comunicación verbal Pérdida del sentido del tiempo	Antiemético Orexígeno (estimulante del apetito)	Antieméticos: ondansetron, clorpromazina, metroclorpromida, procloroperazina, domperidona, Orexígenos: fenfluramida, desfenfluramida, dihexazin
Adversos: Incremento de accidentes automovilísticos Dependencia Exacerbación de psicosis Alteraciones en el desarrollo y rendimiento escolar Alteraciones respiratorias Uso de otras drogas Incrementa el proceso de enfermedades infecciosas Alteraciones de la secreción de hormonas adenohipofisarias Esterilidad femenina y masculina Carcinogénesis	Antiespasmódico Reduce presión intraocular Broncodilatador Miorrelajante Anticonvulsivante Neuroprotector	Antiespasmódicos: baclofen, dantrolen benzodiacepinas Glaucoma: metylpranolol levobunolol aceclidina pilocarpina Broncodilatador: atropina, albuterol, terbutalina Miorrelajantes: d-tubocurarina Anticonvulsivantes: ácido valproico, carbamacepinas, fenitoína

como terapéuticas se acercan a aquéllas que producen los efectos vegetativos y psicotrópicos.

La exposición continua al delta-9-THC causa dependencia y en consecuencia la suspensión brusca de su consumo produce un breve y discreto síndrome de abstinencia caracterizado por ansiedad, tensión y alteraciones de la alimentación y del sueño. Con el uso prolongado ocurren episodios psicóticos y el peculiar síndrome amotivacional. Eventualmente, su uso en adolescentes se relaciona con actividades antisociales y, aunque discutido, para algunos autores (61) conlleva el riesgo de que los lleve a consumir otras drogas y a evadir prácticas de protección para disminuir el riesgo de contraer el SIDA. El consumo recreacional de *cannabis* ha aumentado en muchos países; los consumidores comienzan a edad más temprana y no es extraña la poliadicción. Por ejemplo, en Italia se analizaron las muertes asociadas con sobredosis de drogas de abuso, principalmente de heroína y se encontró un predominio en el sexo masculino. En 95.9% de los 5190 casos analizados se encontraron rastros de heroína, pero en aproximadamente la mitad de ellos, se encontraron también canabinoides, entre otras sustancias de abuso (60).

La *cannabis* tiene varios compuestos con propiedades diferentes por lo que se propone la realización de estudios con la planta completa (83), la cual se ha utilizado clandestinamente para aliviar los síntomas de la esclerosis múltiple, el espasmo muscular y el dolor, entre otros. Algunos pacientes tratados con el canabinoide sintético nabilone prefirieron la hierba total; sin embargo, es de reconocer que el uso de la marihuana conlleva una serie de riesgos. Aun cuando los canabinoides sintéticos no presenten riesgos, también es factible que carezcan de potencia terapéutica. Así, ante la sugerencia de que la planta total es mejor tolerada y de que posee el conjunto de los compuestos responsables de las acciones psicotrópicas y de las acciones terapéuticas, se ha propuesto que se realice el estudio del extracto total (dronabinol) en estudios controlados (28).

El hallazgo de un sistema endógeno de canabinoides (endocanabinoides) abrió nuevas alternativas para el tratamiento de algunos padecimientos, así como para la comprensión de las acciones de la *cannabis* en el organismo; en efecto, dado que los canabinoides provenientes de la planta ejercen –como era de esperarse– su acción mediante una interacción con sus receptores, podrían ser de utilidad práctica en el diseño de alternativas terapéuticas, tal vez para el control del dolor, las alteraciones espásticas y como paliativo en la anorexia y el vómito (3, 76).

Se ha establecido una analogía entre los endocanabinoides y los opioides, ya que ambos com-

puestos endógenos ejercen cierta modulación de las acciones y la liberación de neurotransmisores (15). La morfina es una sustancia altamente adictiva en la que se han identificado los receptores y ligandos endógenos y, a su vez, por su potente efectividad en el bloqueo de la sensación del dolor, es el mejor analgésico del que se dispone, de modo que su uso controlado ha permitido que muchos enfermos terminales reduzcan su sufrimiento. Por otro lado, a la marihuana tradicionalmente se le han atribuido propiedades analgésicas, y más recientemente se ha ensayado su empleo para el tratamiento del glaucoma, de trastornos inmunitológicos, de la anorexia y en el control del vómito. Y en tanto que el cerebro tiene receptores tanto a los endocanabinoides, como a los canabinoides naturales, se abren nuevas opciones, por lo menos en el plano teórico, para el manejo de diversos síntomas.

ENDOCANABINOIDES

El compuesto activo de la *cannabis*, el delta-9-THC, fue aislado por R. Mechoulam hacia mediados de la década de 1960. Las acciones psicotrópicas de los canabinoides se establecen a nivel del Sistema Nervioso Central y la presencia de los grupos hidroxilo en el carbono en posición 5, les confiere potencia diferencial en las acciones periféricas (17). Actualmente, el gen que codifica al receptor de canabinoides (CB1) acoplado a proteína-G ya fue clonado y se ha determinado que se expresa en el cerebro y en menor grado en el testículo. Asimismo, se ha clonado un segundo receptor (CB2) que sólo se expresa en macrófagos y en la zona marginal del bazo (48). A la fecha, se han identificado ligandos endógenos de los receptores a canabinoides (cuadro 2). De estos ligandos, los más conocidos son la araquidoniletanolamida (anandamida) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG) y además, se ha logrado sintetizar varios antagonistas de los receptores CB1 y CB2 (52).

El descubrimiento de los endocanabinoides contribuyó a la obtención de canabinoides sintéticos de los que se espera que carezcan de los efectos colaterales de la *cannabis*, pero para poderlo confirmar se requieren estudios clínicos bien controlados (74). A finales del siglo XX, se descubrió la anandamida, luego se identificó el 2-araquidonil glicerol y ya en el siglo XXI, el éter de noladin (59) y la virodamida, un antagonista del receptor CB1 constituido por ácido araquidónico y etanolamida (59). El efecto analgésico de los canabinoides está asociado con la activación secundaria de receptores a opioides y es mediado por el receptor CB1 (84). Este mismo receptor parece estar relacionado con el sistema dopaminérgico; sin embar-

CUADRO 2
Principales Canabinoides naturales, sintéticos y compuestos relacionados

Receptores	Localización	Ligando endógeno	Agonistas	Antagonistas
CB1	Neuronas del sistema nervioso central y periférico	Canabinoide endógeno (eicosanoide): Araquidoniletanolamida (anandamida)	*Canabinoides vegetales (derivados de la <i>Cannabis sativa</i>): Delta-9-tetrahidrocanabinol Canabidiol Canabinol Canabigerol *Canabinoides sintéticos Aminoalquilindoles: WIN-55,212, nabilone	SR141716 LY320135 AM251 AMG30 Virodamida
CB2	Sistema inmune cardiovacular testículo	Canabinoide endógeno (eicosanoide): 2-araquidonil-glicerol Noladin éter (éter de 2-araquidonil-glicerol)	HU308 JWH-133	SR144528

go, las propiedades reforzantes de los canabinoides son mediadas a través de sus receptores cerebrales (84).

Tanto el receptor CB1 como el CB2, están acoplados a proteínas G. Las proteínas G acopladas directamente al receptor CB1 inhiben la adenilato ciclase, de tal modo que atenúan la producción de AMPc, por tratarse de receptores acoplados a canales iónicos dependientes de voltaje; en tanto que el receptor CB2 se encuentra acoplado negativamente a la adenilato ciclase y no parece afectar a los canales iónicos. El receptor CB1 se encuentra distribuido extensamente en el cerebro, principalmente en los núcleos basales (sustancia negra, globo pálido, núcleo enteropeduncular y núcleo estriado lateral), en las células piramidales del hipocampo y en la capa molecular del cerebelo. De esta manera la activación de los receptores CB1 de estas áreas cerebrales, pudiera estar relacionada con los efectos deletéreos de los canabinoides sobre la memoria y con las alteraciones de la percepción y el control del movimiento. Por otro lado, la localización del receptor CB2 en tejido inmunológico parece, a su vez, relacionarse con las propiedades inmunomoduladoras de la marihuana (84). Esto ha abierto opciones para el manejo de algunos padecimientos tales como la esclerosis múltiple y el glaucoma, entre otros (40, 56).

Los opioides y los canabinoides comparten varias de sus acciones. Por ejemplo, ambos producen hipotermia, sedación, hipotensión, antinocicepción, inhibición de la motilidad intestinal y de la locomoción, lo cual sugiere vías comunes e interacciones entre receptores (45). Además, el canabinoide endógeno, la oleamida y el delta-9-THC reducen al 50% las apneas de sueño inducidas por la administración de serotonina en la rata, lo cual indica, además, que hay interacciones con el sistema serotoninérgico (10). Al respecto, se ha demostrado que la liberación de serotonina en el Sistema Nervioso Central es inhibida por la activación de receptores a canabinoides CB1, los cuales se encuentran en el elemento presináptico de las neuronas serotoninérgicas (49). De manera general, el receptor CB1 coexiste con los receptores dopaminérgicos D₁ y D₂ en el núcleo estriado y en el tubérculo olfatorio, así como con los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 5-HT₃ en la formación hipocampal y en la neocorteza (32).

Esta co-localización de los receptores a canabinoides con los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos podría ser la base para entender los mecanismos por los cuales los canabinoides modifican ciertas pautas conductuales relacionadas con estos sistemas de neurotransmisión.

La comprensión funcional del sistema endocanabinoide así como sus manipulaciones fisiológicas y farmacológicas ha abierto nuevas expectativas, de manera que los cannabinoides naturales y sintéticos con atribuciones médicas ya son accesibles en algunos países. Algunos ensayos han demostrado su acción en el manejo del dolor agudo y crónico; además se encuentran en desarrollo agonistas y antagonistas selectivos encaminados a modular la actividad canabinoide endógena. Los informes gubernamentales en los Estados Unidos de Norteamérica y de Europa alientan el estudio de los cannabinoides para el control del dolor, lo que podría incidir en la legislación (34), pero es necesario definir el papel de los cannabinoides en otros aspectos del funcionamiento del Sistema Nervioso Central.

De manera ilegal, la marihuana se fuma con el objetivo de atenuar algunos síntomas de la esclerosis múltiple, el dolor y otros padecimientos; y podría considerarse el uso del canabinoide sintético HU-211 como una esperanza para el manejo de los casos de traumatismo craneo-encefálico (47). El delta-9-THC y el nabilone se han ensayado como antieméticos o para mejorar el apetito. También se les han atribuido propiedades para disminuir algunos síntomas de la esclerosis múltiple y de las lesiones de la médula espinal, en el manejo del dolor, del asma bronquial y del glaucoma (55).

En cuanto a los antagonistas del receptor CB1, se ha postulado alguna posible aplicación en el manejo del brote esquizofrénico agudo, en la disminución del apetito, en la disfunción cognoscitiva y de la memoria; sin embargo, es prudente agotar las alternativas para demostrar las ventajas de estos productos sobre otros fármacos conocidos e identificados por su mayor eficacia y margen de seguridad.

Los avances en el descubrimiento de nuevos ligandos de los receptores a cannabinoides, abren nuevas expectativas sobre sus aplicaciones clínicas; se trata de compuestos sintéticos que se pretende que carezcan de las típicas acciones psicoactivas de los cannabinoides naturales, *excepto quizás, cuando ese fuera el fin terapéutico*, como afirman Kumar y colaboradores (41).

CANABINOIDES Y ANOREXIA

El síndrome anoréxico se observa con frecuencia en pacientes que sufren de tumores malignos y consiste en pérdida del apetito relacionada con la aversión a los alimentos, en paralelo a trastornos del gusto y el olfato; así, la anorexia se define como la pérdida de 80% de los hábitos alimenticios. En estos pacientes se ha recomendado el uso de agentes procinéticos,

corticosteroides y cannabinoides (86). Sin embargo, aunque los agonistas de los cannabinoides endógenos (y la planta total), producen hiperfagia (82), no se encontraron referencias de recomendación de los cannabinoides o sus ligandos para el manejo de la anorexia nerviosa.

Por otro lado, el canabinoide sintético SR 141716 (un antagonista del receptor CB1) en la rata, disminuye la ingesta de alimentos adicionales a la dieta sin afectar la ingesta de agua; a diferencia del delta-9-THC el cual incrementa en lo general de manera significativa la ingesta de alimento; es decir, la estimulación del receptor CB1 promueve la conducta alimenticia (82). Estas acciones sobre el apetito parecen estar en relación con una interacción entre los sistemas de endocanabinoides con los opioides y el serotoninérgico, dado que las acciones anorexigénicas de la dexfenfluramina, se ejercen por la liberación de 5-HT y son potenciadas por el antagonista a cannabinoides denominado SR141716, lo que es aún más acentuado por la naloxona, un antagonista a opioides (65). Estas observaciones ilustran que los cannabinoides participan en el control del apetito y que la manipulación de receptores a endocanabinoides, podría tener algún beneficio en casos tanto de anorexia (con agonistas), como en el control de la obesidad (con antagonistas).

En el paciente con cáncer terminal hay manifestaciones de caquexia, junto con dolor y falla cognoscitiva. Aunque la causa es desconocida, se supone que se debe a la liberación de algunas sustancias por el mismo tejido canceroso, tales como las citoquinas y algunos péptidos endógenos. Los tratamientos aceptados son a base de algunos progestágenos y corticosteroides. La ciproheptadina, el sulfato de hidracina y los cannabinoides se encuentran en fase de ensayo (7). En 1986, en Alemania se autorizó el uso del delta-9-THC en pacientes con cáncer que sufren de vómito y en estudios clínicos se demostró que además mejora el apetito de los pacientes. También, en Israel el delta-9-THC se usa contra el vómito asociado a la quimioterapia del cáncer y para mejorar el apetito, particularmente en enfermos de SIDA (47).

En una revisión (72) se destacan varios aspectos sobre las posibles propiedades antieméticas de los cannabinoides. Los autores, revisaron 30 estudios aleatorizados que incluyeron 1,366 casos de pacientes sometidos a quimioterapia y tratados con los cannabinoides sintéticos nabilone o dronabinol (oral) y levonantradol (intramuscular). Encontraron que los cannabinoides fueron más efectivos para controlar el vómito causado por la quimioterapia al compararlos con la procloroperazina, metoclopramida, cloropromazina, tietilperazina, haloperidol, domperidona y alizaprida. Sin embargo, todos los pacientes experimentaron los efectos de la marihuana,

tales como mareo, disforia o depresión, alucinaciones, paranoia e hipotensión arterial, lo que causó que algunos de ellos abandonaran el tratamiento. Adicionalmente, de 100 pacientes tratados con cannabinoides orales durante la quimioterapia, sólo 16% dejó de experimentar náuseas y únicamente 13% no llegó a vomitar. Como comentario, señalariamos que en estos estudios no se determinó o por lo menos no se menciona, si los pacientes habían tenido experiencia previa con la marihuana.

CANABINOIDES Y DOLOR

Los endocannabinoides son liberados por el cerebro cuando se estimula eléctricamente la sustancia gris periacueductal, lo que podría tener relación con la observación de que la administración de algunos cannabinoides en animales de experimentación puede producir analgesia espinal, supraespinal y periférica, tal vez por supresión de la actividad de las neuronas nociceptivas ubicadas en la médula espinal y en el tálamo (79).

El uso de cannabinoides como analgésicos es materia de controversia. Más aún, el análisis urinario de pacientes con dolor crónico ilustró que 46.5% consumen algún fármaco para mitigar el dolor. Del total, en 6.2% se encontró *cannabis* (20). Las alternativas actuales para el control del dolor asociado al cáncer tienen varias opciones que parten del uso de los opioides. Estos continúan siendo una herramienta poderosa en combinación con otros analgésicos como el paracetamol y algunos desinflamatorios no esteroidales, lo que permite reducir las dosis y los efectos colaterales. Incluso, se ha vuelto al uso de la metadona en sustitución de la morfina. Otras alternativas están representadas por los agonistas alfa-2-adrenérgicos, así como por la nicotina, la lidocaína y la ketamina. Y una más está dada por la oxicodona, un agonista opioide del tipo kappa (63).

Ya se mencionó que los cannabinoides pueden activar simultáneamente el receptor CB1 y el de opioides, lo que sugiere otra alternativa para producir la analgesia (23). Así, la aplicación local en la vejiga urinaria del factor de crecimiento neural, produce un estado de hiperálgesia que es revertido por los agonistas CB1, anandamida y palmitoiletanolamida; además, estos efectos son bloqueados por la administración previa de antagonistas CB1, lo que demuestra la participación de los endocannabinoides en el proceso del dolor (18). No obstante, en un estudio en pacientes con dolor crónico, se exploraron las actitudes hacia el uso de cannabinoides para el control de este problema. De los 67 pacientes entrevistados, 52% expresó sus dudas y su preocupación especialmente con respecto a los efectos

colaterales, posibilidad de adicción y desarrollo de tolerancia (26).

La codeína es un fármaco con escasa potencia como analgésico y que está en desuso en México. En una revisión (9) se analizaron 9 estudios en los que se usó cannabis por diversas vías de administración, en combinación con otros fármacos o contra placebo, en 222 pacientes con dolor agudo o crónico y asociado o no al cáncer.

Lo primero que encontraron fue que no se han realizado estudios controlados y que las sustancias de referencia son otros cannabinoides. Dosis de delta-9-THC que van de 5-20 mg (vía oral), un análogo nitrogenado del delta-9-THC (1 mg) y el levotrandol (1.5-3.0 mg) son tan eficaces como la codeína (50-120 mg). Se concluye que los cannabinoides no son más recomendables que la codeína como analgésicos, de modo que su empleo como herramienta terapéutica en el control del dolor es cuestionable y debido a sus acciones vegetativas, hipotensión arterial y taquicardia, no deben ser empleados en el manejo del dolor postoperatorio.

Las alternativas actuales para el manejo del dolor en el paciente post-operatorio son diversas; se dispone por ejemplo, de opioides, de anestésicos locales, de inhibidores de síntesis de prostaglandinas, corticosteroides y los agonistas alfa-2-adrenérgicos como la clonidina. Algunos otros compuestos tampoco deben ser empleados en estos casos, como los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA); sin embargo, los agonistas del receptor de colecistoquinina y los antagonistas de la neuroquinina-1 podrían ser analgésicos atractivos (13), aunque están en estudio.

La mayor parte de los médicos no se opone al uso de los análogos sintéticos de los cannabinoides como agentes terapéuticos. Pero existen grupos que apoyan el uso de la planta total, lo que en opinión de DuPont (16) es una acción diferente a la legalización de los cannabinoides sintéticos con fines terapéuticos. Los opioides conservan su prestigio en el control del dolor.

De los analgésicos no esteroidales, son particularmente atractivos los fármacos de nueva síntesis que actúan específicamente inhibiendo a la ciclooxygenasa-2, la cual se libera por el tejido inflamado. Sin embargo, el dolor de tipo neuropático continúa siendo un desafío, lo que ha llevado a la búsqueda de otras sustancias entre las que destacan las conotoxinas y la epibatidina que provienen del caracol marino y de algunos sapos respectivamente, por encima de los cannabinoides (44).

CANABINOIDES Y SISTEMA INMUNE

A partir de los estudios en consumidores de marihuana, de la inyección de canabinoides a animales de experimentación y del estudio de su aplicación a células en cultivo parece ser que los canabinoides actúan en los receptores CB2 del sistema inmunológico e influyen sobre la función de las células inmunitarias T y B, las células "killer" y los macrófagos. Adicionalmente, se ha encontrado que estas sustancias modulan la resistencia del hospedero ante diversas infecciones. Todos estos estudios son intrigantes y demuestran, aunque de manera no concluyente, que bajo ciertas condiciones los canabinoides actúan como inmunomoduladores, pero, de manera tal que pueden incrementar el proceso infeccioso (38). Así, la acción de los canabinoides en el sistema inmunológico sugiere que en los consumidores puede haber una mayor predisposición a las infecciones por agentes bacteriales y retrovirus. Un caso que llama la atención lo revisten los enfermos de SIDA que fueron consumidores de *cannabis* (36,70). De esta manera, los canabinoides atenúan la capacidad de respuesta del organismo ante agentes invasores, lo cual debe ser tomado en cuenta, toda vez que su uso podría acrecentar el proceso infeccioso en enfermos debilitados y en pacientes terminales.

Desde otro punto de vista, esta acción moduladora de los canabinoides sobre el sistema inmunológico podría ser de utilidad en aquellos casos en los que existe una hiperreactividad de este sistema. Sin embargo, debe considerarse la gran cantidad de efectos colaterales que podrían observarse en contra de las bien identificadas acciones de los antihistamínicos e incluso de los corticoides en el caso, por ejemplo, de alergias. Y para el caso del asma, quizás las preparaciones en aerosol que permiten un efecto sistémico rápido, evitarían los riesgos asociados a la combustión de la planta (37), ya que se estima que por la manera en que se fuma, la concentración de compuestos cancerígenos producto de la combustión se duplica con respecto a las mismas sustancias que se inhalan al fumar tabaco.

Las acciones de los canabinoides son complejas, pero se establece la posibilidad de modificar el desarrollo y las manifestaciones de algunas enfermedades con participación inmunológica, como la esclerosis múltiple (39). En efecto, se tienen informes anecdoticos de que la *cannabis* y los canabinoides pueden reducir la espasticidad muscular, el temblor y el dolor. En siete ensayos clínicos se encontró que la *cannabis*, el delta-9-THC y el sintético nabilone reducen los síntomas de los pacientes con esclerosis múltiple o con lesión de la médula espinal; empero, se cuestiona si estos efectos se logran con dosis menores a las que producen las acciones psicotrópicas (54, 56).

CANABINOIDES Y FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es un trastorno recesivo autosómico que afecta las glándulas exocrinas, por lo tanto, quienes lo padecen con frecuencia experimentan enfermedades pulmonares obstructivas crónicas desde la niñez, a las que se añaden infecciones que conducen principalmente a bronquitis crónica y azoospermia. Se le considera como la causa número uno de muerte por trastornos hereditarios entre estadounidenses caucásicos y los tratamientos no logran evitar las complicaciones pulmonares que conducen a la muerte. Recientemente, se ha propuesto que en estos enfermos existe un desequilibrio de los ácidos grasos, principalmente del ácido araquidónico. Dado que los endocanabinoides son ácidos grasos, se ha hipotetizado (22) que los pacientes que sufren de fibrosis quística pueden beneficiarse con la administración de canabinoides, lo cual podría restablecer el balance entre ácidos grasos, disminuir la sintomatología y aumentar las expectativas de vida en estos enfermos. Pero, para lograr una demostración concluyente se requieren estudios a profundidad.

CANABINOIDES Y FERTILIDAD

Desde el punto de vista experimental, un hallazgo interesante es que la fertilización del erizo de mar es inhibida por diversos compuestos entre los que destacan las etanolamidas de los ácidos grasos araquidónico, oleico y linoleico, así como el delta-9-THC y el canabinoide sintético WIN55212-2, lo que sugiere la presencia de un receptor a canabinoides en el espermatozoide del erizo de mar (6). Por otro lado, el pretratamiento del esperma de otras especies de molusco con delta-9-THC, canabinol y canabidiol bloquea la fusión de la membrana plasmática con el acrosoma; por lo tanto, se hace imposible la fertilización (11, 66). Se abre así, cierta opción para el control de la fertilidad.

No obstante que las ratas macho adultas provenientes de madres expuestas a canabinoides durante la gestación tienen pocos cambios en el desarrollo del sistema inmune, el estado funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal de la descendencia tiene alteraciones a largo plazo (14).

La administración de delta-9-THC o de anandamida prolonga la gestación de la rata, incrementa la frecuencia de muertes intrauterinas y reduce los niveles séricos de prostaglandinas PGF α 1 y PGF α 2 (80) lo cual puede asociarse con el retraso en el establecimiento del trabajo de parto. La función del eje hipotálamo-hipofisiario está temporalmente disminuida (81) además, la anandamida disminuye los niveles circulantes

de hormona luteinizante y de prolactina y puede ser metabolizada en el útero de la rata (53).

A nivel experimental, en ratas cuyas madres fueron expuestas al delta-9-THC durante la gestación, se encontraron alteraciones que sugieren modificaciones del funcionamiento del sistema opioide endógeno, desde cambios de la sensibilidad al dolor, tolerancia a los opioides e incluso síndrome de abstinencia precipitado por naloxona (75), lo que indica cierto riesgo del consumo de cannabinoides en la gestación.

En un estudio realizado en el Reino Unido se encontraron rastros de cannabinoides en la orina de 14.5% de las mujeres gestantes, en otros casos se detectaron con menor porcentaje sustancias de abuso tales como opioides, benzodiazepinas, cocaína, anfetaminas y metadona.

Una de cada seis mujeres londinenses usa cannabinoides en etapas tempranas de la gestación, lo cual se relacionó con prematuridad en el parto y un bajo desarrollo del producto (67), mientras que en Italia, se detectó la presencia de cannabinoides en el meconio en 7.4% de los casos (24).

En este punto es conveniente destacar que diversas sustancias de abuso, tales como la cocaína, las anfetaminas, la nicotina y los cannabinoides, pueden atravesar la barrera placentaria, además de ser secretadas a través de la leche materna (25). Por lo tanto, las madres consumidoras de estos compuestos, deben abstenerse de lactar a sus productos (57) dado que al menos en la rata la exposición materna a cannabinoides produce una alteración de la ontogenia de la conducta exploratoria y locomotora de las crías, quienes también exhiben alteraciones persistentes en la respuesta a interacciones sociales novedosas y en la conducta sexual (50).

Finalmente, en el ser humano se ha detectado un aumento de infertilidad femenina en consumidoras de *cannabis*.

Algunos estudios retrospectivos también han sugerido una relación entre el uso de la *cannabis* y la mutagenicidad (46). Sin embargo se trata de observaciones poco concluyentes, de tipo anecdótico y provenientes de estudios retrospectivos.

CANABINOIDES Y GLAUCOMA

La presión intraocular es regulada por el proceso ciliar y la malla trabecular, pero cuando se encuentra elevada como en el glaucoma, pone en peligro la integridad de la visión mediante la compresión que se ejerce sobre la retina. Los cannabinoides disminuyen la presión intraocular por un mecanismo que es desconocido. En un estudio, el canabinoide sintético WIN55212-2 aplicado tópicamente (15-50 mcg) disminuyó la presión

intraocular durante los primeros 30 min y alcanzó el efecto máximo 60 min después de la aplicación en pacientes con glaucoma resistente a otros tratamientos (58). Adicionalmente, el consumo de *cannabis* fumada reduce la presión intraocular en el 60 al 65% de los consumidores. En fin, la anandamida disminuye la presión intraocular mediante la activación del receptor CB1 localizado en la malla trabecular del ojo, lo que aumenta el flujo acuoso (71). Sin embargo, considerando que existe una serie de compuestos que carecen de efectos psicoactivos se recomienda evitar el uso de cannabinoides en el glaucoma (29).

CANABINOIDES Y NEUROPROTECCIÓN

La excesiva activación de los receptores a NMDA es responsable de la excito-toxicidad y degeneración neuronal que se observa en casos de traumatismo craneo-encefálico, crisis convulsivas e hipoxia-isquemia. En estos sitios se acumulan N-aciletanolamidas cuya acción es antagonizada por la anandamida (69). Se acepta así, que los ligandos de los receptores a endocannabinoides tienen la capacidad de proteger a las neuronas de la excito-toxicidad inducida por el glutamato. En efecto, una notable elevación en el contenido de N-aciletanolamidas y la anandamida se observa después de la inyección intracerebral de NMDA, pero no de 2-araquidonilglicerol y 2-monoacilgliceroles (31).

Adicionalmente, los endocannabinoides anandamida y 2-araquidonilglicerol incrementan la viabilidad de neuronas en cultivo que fueron sometidas a procesos de isquemia (68). Los cannabinoides atenúan *in vitro* la lesión neuronal inducida por la hipoxia y la privación de glucosa en neuronas cultivadas y reducen la lesión en el cerebro de la rata después de la isquemia global mediante la participación del receptor CB1 (30). Así, varios compuestos naturales y sintéticos sin ser antioxidantes, tienen la reputación de ser neuroprotectores como la aspirina, la melatonina y los mismos cannabinoides, lo cual es posible; sin embargo, son necesarios los ensayos controlados (64).

CANABINOIDES Y CHOQUE HEMORRÁGICO

La activación de los receptores periféricos de cannabinoides tipo CB1 contribuye a la hipotensión hemorrágica, lo que parece ser consecuencia de la producción de endocannabinoides por los macrófagos y las plaquetas. Los cannabinoides son potentes vasodilatadores y están involucrados en el choque hemorrágico y en el séptico, de manera que los

canabinoides generados en monocitos y plaquetas contribuyen a la hipotensión consecutiva al infarto de miocardio, por lo menos experimentalmente. En efecto, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol sólo se detectan en monocitos y plaquetas de animales infartados experimentalmente. Los animales tratados con anandamida reducen su tasa de sobrevida a la mitad de la de los controles, en tanto que el bloqueo del receptor CB1 restaura la presión arterial media, aunque incrementa la mortalidad (33,77,78).

Por otro lado, los antagonistas funcionales endógenos de los opioides, como el péptido melanocortina, tienen un efecto que contrarresta el choque hemorrágico, tanto en animales de laboratorio como en el ser humano. La administración de un antagonista CB1 (SR141716A) incrementa la presión arterial media, la presión del pulso, la frecuencia respiratoria y la tasa de sobrevida de manera dosis-dependiente. De hecho, cuando se combinan dosis subumbrales de este antagonista con cortisol, la sobrevida es de 100%. De manera que la inhibición concurrente del sistema endógeno canabinoide produce la reversión del choque hemorrágico con notable eficacia experimental (8), de manera semejante a los opioides endógenos.

El significado de estas observaciones es intrigante. Bien podría tratarse de una respuesta del organismo ante el trauma que representa la isquemia, quizás en un intento protector pero también podría ocurrir que fuese parte del síndrome de choque.

CANABINOIDES Y EPILEPSIA

Durante siglos, la *cannabis* ha sido empleada popularmente en el tratamiento de la epilepsia y el reumatismo, pero sólo hace unos años, con el hallazgo del sistema de endocanabinoides, se ha puesto mayor atención, lo que ha llevado a que algunos autores propongan la legalización de su uso con fines terapéuticos (1). En efecto, los psicoestimulantes son un grupo de sustancias que tienen la propiedad de aumentar la excitabilidad del sistema nervioso, de modo que pueden llegar a producir convulsiones.

Un porcentaje notable de los adictos a la cocaína y al “éxtasis” padece convulsiones, mientras que dosis elevadas de cafeína ejercen el mismo efecto debido a su propiedad de antagonizar el receptor de adenosina. Por el contrario, la marihuana posee cierta actividad anticonvulsivante (85) y a pesar de que se tienen algunos reportes positivos en el tratamiento de crisis parciales o tónico-clónicas, nunca se han realizado estudios controlados en este sentido (27). Un derivado halogenado del delta-9-THC, tiene propiedades depresoras del sistema nervioso central, por lo que

podría tener efectos anticonvulsivantes (73), no obstante, el delta-9-THC distorsiona el patrón de sueño en el ser humano (19), lo cual podría no ser recomendable.

PROSPECTIVA

Las inflorescencias femeninas de la *Cannabis sativa* han sido empleadas por alrededor de 4 000 años como posible agente terapéutico y como droga recreativa. Muchos pacientes la emplean de modo ilegal para aliviar sus molestias, sin embargo, en algunos países solamente el marinol y el nabilone, dos derivados sintéticos del delta-9-THC pueden ser prescritos de modo autorizado para controlar la náusea y la emesis relacionada con la quimioterapia y como estimulantes del apetito. Recientemente, ha aparecido otro derivado del delta-9-THC, que carece de efectos psicotrópicos: el dexamabinol, que posee propiedades antiedematosas y que podría ser de utilidad en el manejo del paciente con traumatismo craneo-encefálico que cursa con aumento de la presión intracranal (21).

Los avances recientes en medicina genómica nos llevarían quizás a especular sobre la manipulación de los receptores a los endocanabinoides con fines terapéuticos. Si hemos de aceptar que las acciones de los endocanabinoides se asemejan a los de la marihuana, entonces también tendríamos que aceptar que las funciones de los endocanabinoides son múltiples, ya que estarían participando en la apetencia por la ingesta de alimentos, la tranquilidad, en ciertos casos en la euforia y aun en la empatía, por mencionar sólo algunas. De manera que la manipulación genómica de esos receptores, por ejemplo en adictos, quizás disminuiría el uso de la marihuana, pero quien así fuera manejado tendría problemas de apetencia y estado de ánimo. Es decir, actualmente resulta difícil separar los posibles efectos terapéuticos de los psicotrópicos.

Los puntos de vista internacionales son interesantes. Existe un prolongado debate basado en evidencias científicas en contra de las restricciones legales sobre el posible uso de los canabinoides. Quienes proponen la legalización de la marihuana aluden a los derechos individuales de los consumidores y no se basan en argumentos médicos (16), en pocas palabras, proponen eliminar el aspecto criminal de la marihuana (43). California, Arizona y otros estados norteamericanos han legalizado recientemente el uso médico de la marihuana. Sin embargo, no es una droga “segura” y es probable que al legalizarla se incremente su uso recreacional; por lo tanto, se trata de un problema de discusión entre el utilitarismo moral y la teoría política (5). La marihuana en realidad representa riesgos para el individuo y, tal vez, para la sociedad (2).

Aquí hablamos de los posibles usos en enfermos, por lo que se requieren más y mejores estudios controlados para poder establecer los regímenes de dosificación, vías de administración, y un análisis completo que establezca si realmente existe un balance entre los costos y los beneficios al comparar los cannabinoides con otras alternativas terapéuticas ya existentes (42). El “Netherlands Health Council” decidió negativamente respecto al uso de *cannabis*, con base en que la mayor parte de los estudios es de tipo anecdótico. Sin embargo, queda la opción del estudio de los diferentes tipos de receptores a los cannabinoides, sus agonistas y sus antagonistas, lo que podría ofrecer alternativas para diversos padecimientos. En el primer informe elaborado en el Reino Unido, se relata que se logró reducir la dosis de analgésicos en un caso de fiebre del Mediterráneo mediante la prescripción de delta-9-THC, pero los autores no detectaron acciones antinflamatorias y consideraron que el uso de delta-9-THC en quienes ya han consumido la *cannabis*, tiene limitaciones clínicas y su administración en sujetos que no la han consumido, las tiene de tipo ético (35).

CONCLUSIÓN

En la amplia revisión de Voth y Schwartz (76) se describe que los cannabinoides pueden tener acciones en el control del apetito, del glaucoma, y de la esclerosis múltiple. Sin embargo, la opinión de los médicos entrevistados se refiere a los inconvenientes que representa la distorsión de la realidad asociada a su consumo, aunado a euforia, disforia y alteraciones de la concentración y de la coordinación. Algunos otros médicos, incluyen como acciones particularmente indeseables en un individuo enfermo, las alucinaciones, la despersonalización y la paranoia. Se añaden la taquicardia y la hipotensión características, a lo cual se suman las alteraciones bronquiales y pulmonares, la propensión a las infecciones, principalmente por el virus del herpes y otras muchas alteraciones concomitantes al uso. Parece existir una tendencia a separar los efectos psicotrópicos de los cannabinoides de los posiblemente terapéuticos (51), lo cual puede ser una fuente importante de confusión ya que en el consumo espontáneo ocurren ambos efectos de manera indisoluble y los estudios sobre los cannabinoides sintéticos –que también suelen producir efectos psicotrópicos- están en curso. Tal vez, cuando se hayan aislado los componentes de la *cannabis*, sintetizados los cannabinoides e identificado el sistema endocanabinoide, sea posible lograr una separación entre los efectos psicotrópicos y las posibles propiedades terapéuticas de este grupo de sustancias (62).

Para aceptar los potenciales efectos de la *cannabis* o de los agonistas CB1, es necesario identificar si realmente poseen los atributos terapéuticos esperados y si estos efectos no sobrepasan los riesgos, así mismo determinar si la *cannabis* tiene efectos superiores a los cannabinoides aislados, si existen tratamientos alternativos y finalmente explorar la posibilidad de sintetizar compuestos que posean exclusivamente los efectos terapéuticos.

Es necesario considerar que en otros países, se tienen otras leyes, por ejemplo, existe la pena de muerte y avances considerables sobre el tema de la eutanasia, pero no en el nuestro. Se trata de otros puntos de vista, igualmente humanos, pero en un contexto diferente.

Consideramos pertinente destacar que quizás con la excepción de la esclerosis múltiple, se cuenta con herramientas terapéuticas eficaces y seguras para el control sintomático en prácticamente todas sus formas. Más aún, dentro de los posibles analgésicos que se encuentran en estudio sin haber llegado a conclusiones sólidas, tenemos los bloqueadores selectivos de canales iónicos, los bloqueadores de calcio tipo-N, los agonistas del receptor nicotínico, los vaniloídes, nuevos opioides, los agonistas selectivos alfa-2-adrenérgicos y quizás, los cannabinoides. Todos ellos se encuentran en fases de estudio preclínico (4).

Es verdad que los agentes anticonvulsivantes, los antipsicóticos y los ansiolíticos de uso común, tienen efectos colaterales y riesgos que están bien identificados. También es necesario aceptar que con alguna frecuencia se encuentran casos refractarios al tratamiento. Pero, hasta el límite de esta revisión, *no se detectaron alternativas terapéuticas atribuibles a los cannabinoides, sólo se encontraron acciones paliativas*. En el caso de las náuseas y el vómito que sufre el enfermo con cáncer sometido a quimioterapia, se tiene el recurso de los antagonistas 5-HT₃, como el ondansetron. Asimismo, los medicamentos que permiten controlar el glaucoma, si bien no curan la enfermedad, son muy económicos y prácticamente carecen de efectos secundarios.

El hallazgo de la existencia de los endocanabinoides y sus receptores resulta apasionante si se toma en cuenta que parecen constituir un proceso natural semejante al de los opioides en que el organismo es capaz de regularse a sí mismo y contrarrestar el impacto de las eventualidades cotidianas. Sin embargo, el concepto de salud y enfermedad va más allá. Y cuando se rebasan ciertos límites, es necesaria la intervención terapéutica con fármacos seguros y eficaces, con un claro desequilibrio en la balanza sobre el costo a favor del beneficio.

Agradecimientos

Se agradece a Irene Marquina por revisar el resumen en el

idioma inglés. Durante el desarrollo de este trabajo A.G. G-G, B. B-M, J.F. R-L y M. H-L recibieron Becas para Estudios de Posgrado por parte de CONACYT, México (Registros 150023, 124657, 124885 y 170667, respectivamente), así como de la Dirección General de Estudios de Postgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGEP-UNAM).

REFERENCIAS

1. ABALO-DELGADO R, MARTIN-FONTELLES M: Cannabinoids pharmacology. A new therapeutic option? *Dolor*, 13(4):227-241, 1998.
2. ASHTON CH: Pharmacology and effects of cannabis: A brief review. *Br J Psychiat*, 178:101-106, 2001.
3. ASHTON CH: Cannabis or health? *Curr Opin Psychiat*, 15(3):247-253, 2002.
4. ATTAL N, BOUHASSIRA D: Recent advances in the pharmacology of pain. *Ann Pharm Fr*, 58(2):121-134, 2000.
5. BARNES RE: Reefer madness: Legal and moral issues surrounding the medical prescription of marijuana. *Bioethics*, 14(1):16-42, 2000.
6. BERDYSHEV EV: Inhibition of sea urchin fertilization by fatty acid ethanolamides and cannabinoids. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol*, 122(3):327-330, 1999.
7. BRUERA E: Clinical management of anorexia and cachexia in patients with advanced cancer. *Oncology*, 49(S2):35-42, 1992.
8. CAINAZZO MM, FERRAZZA G, MIONI C, BAZZANI C, BERTOLINI A, GUARINI S: Cannabinoid CB-1-receptor blockade enhances the protective effect of melanocortins in hemorrhagic shock in the rat. *Eur J Pharmacol*, 441(1-2):91-97, 2002.
9. CAMPBELL FA, TRAMER MR, CARROLL D, REYNOLDS DJM, MOORE RA, MCQUAY HJ: Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *Br Med J*, 323(7303):13-16, 2001.
10. CARLEY DW, PAVLOVIC S, JANELIDZE M, RADULOVACKI M: Functional role for cannabinoids in respiratory stability during sleep. *Sleep*, 25(4):391-398, 2002.
11. CHANG MC, SCHUEL H: Reduction of the fertilizing capacity of sea urchin sperm by cannabinoids derived from marihuana. II. Ultrastructural changes associated with inhibition of the acrosome reaction. *Mol Reprod Dev*, 29(1):60-71, 1991.
12. CONTRERAS CM: La cannabis. *Salud Mental*, 1:10-18, 1978.
13. DAHL V, RAEDER JC: Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 44(10):1191-1203, 2000.
14. DEL ARCO I, MUÑOZ R, DE FONSECA FR, ESCUDERO L, MARTIN-CALDERON JL, NAVARRO M, VILLANUEVA MA: Maternal exposure to the synthetic cannabinoid HU-210: Effects on the endocrine and immune systems of the adult male offspring. *Neuroimmunomodulation*, 7(1):16-26, 2000.
15. DI MARZO V, MELCK D, BISOGNO T, DE PETROCELLIS L: Endocannabinoids: Endogenous cannabinoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci*, 21(12):521-528, 1998.
16. DUPONT RL: Examining the debate on the use of medical marijuana. *Proc Assoc Am Physicians*, 111(2):166-72, 1999.
17. EVANS FJ: Cannabinoids: The separation of central from peripheral effects on a structural basis. *Planta Med*, 57(7):S60-S67, 1991.
18. FARQUHAR-SMITH WP, JAGGAR SI, RICE AS: Attenuation of nerve growth factor-induced visceral hyperalgesia via cannabinoid CB(1) and CB(2)-like receptors. *Pain*, 97(1-2):11-21, 2002.
19. FERNANDEZ-GUARDIOLA A, CONTRERAS CM, SOLIS H, CONDES M, GONZALEZ-ESTRADA T: *Polygraphic Recording of all Night Sleep in Humans Under Chronic and Acute Intoxication with Marijuana*. Report of the committee on Drug Abuse of the National Academy of Sciences, 172-186, Washington, 1974.
20. FISHBAIN DA, CUTLER RB, ROSOMOFF HL, ROSOMOFF RS: Validity of self-reported drug use in chronic pain patients. *Clin J Pain*, 15(3):184-191, 1999.
21. FREYE E, BARANOWSKI Y, LATASCH L: Marihuana, cannabinoids: Present knowledge and therapeutic implications. *Klin Karzt*, 30(11):314-319, 2001.
22. FRIDE E: Cannabinoids and cystic fibrosis: A novel approach to etiology and therapy. *J Cann Ther*, 2(1):59-71, 2002.
23. FUENTES JA, RUIZ-GAYO M, MANZANARES J, VELA G, RECHE I, CORCHERO J: Cannabinoids as potential new analgesics. *Life Sci*, 65(6-7):675-685, 1999.
24. FUNDARO C, GENOVESE O, RENDELI C, VALERI S, DE TURRIS PL, GIRLANDO P, PARENTI D, AURITI C, ROSSODIVITA A, REYNAUD G, SEGNI G: Detection of occult fetal exposure to illicit drugs by meconium analysis. *Riv It Ped*, 24(3):421-426, 1998.
25. GANAPATHY V, PRASAD PD, GANAPATHY ME, LEIBACH FH: Drugs of abuse and placental transport. *Adv Drug Deliv Rev*, 38(1):99-110, 1999.
26. GILL A, WILLIAMS AC: Preliminary study of chronic pain patients concerns about cannabinoids as analgesics. *Clin J Pain*, 17(3):245-248, 2001.
27. GORDON E, DEVINSKY O: Alcohol and marijuana: Effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia*, 42(10):1266-1272, 2001.
28. GORTER RW: Cancer cachexia and cannabinoids. *Forts Komplementarmed*, 6(3):21-22, 1999.
29. GREEN K: Marijuana smoking vs cannabinoids for glaucoma therapy. *Arch Ophthalmol*, 116(11):1433-1437, 1998.
30. GREENBERG DA: Cannabinoids and neuroprotection in stroke. *Drug News Persp*, 12(8):458-462, 1999.
31. HANSEN HH, SCHMID PC, BIITIGAU P, LASTRES-BECKER I, BERRENDERO F y cols.: Anandamide, but not 2-arachidonoylglycerol, accumulates during in vivo neurodegeneration. *J Neurochem*, 78(6):1415-1427, 2001.
32. HERMANN H, MARSICANO G, LUTZ B: Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain. *Neuroscience*, 109(3):451-460, 2002.
33. HILLARD CJ: Endocannabinoids and vascular function. *J Pharmacol Exp Ther*, 294(1):27-32, 2000.
34. HOLDCROFT A, PATEL P: Cannabinoids and pain relief. *Exp Rev Neurother*, 1(1):92-99, 2001.
35. HOLDCROFT A, SMITH M, JACKLIN A, HODGSON H, SMITH B, NEWTON M, EVANS F: Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia*, 52(5):483-486, 1997.
36. HOLLISTER LE: Marijuana and immunity. *J Psychoact Drugs*, 24(2):159-164, 1992.
37. KALANT H: Medicinal use of cannabis: History and current status. *Pain Res Manag*, 6(2):80-91, 2001.
38. KLEIN TW, FRIEDMAN H, SPECTER S: Marijuana, immunity and infection. *J Neuroimmunol*, 83(1-2):102-115, 1998.
39. KLEIN TW, NEWTON CA, FRIEDMAN H: Cannabinoids and the immune system. *Pain Res Manag*, 6(2):95-101, 2001.
40. KULKARNI SK, NINANI I: Current concepts in cannabinoid pharmacology. *Indian J Pharmacol*, 33(3):170-184, 2001.
41. KUMAR RN, CHAMBERS WA, PERTWEE RG:

- Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56(11):1059-1068, 2001.
42. LORENZO P, LEZA JC: Therapeutic uses of cannabis. *Adicciones*, 12(S2):149-168, 2000.
 43. MACCOUN RJ, KAHAN JP, GILLESPIE J, RHEE J: A content analysis of the drug legalization debate. *J Drug Iss*, 23(4):615-629, 1993.
 44. MACPHERSON RD: New directions in pain management. *Drugs Today*, 38(2):135-145, 2002.
 45. MANZANARES J, CORCHERO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA: Pharmacological and biochemical interactions between opioids and cannabinoids. *Trends Pharmacol Sci*, 20(7):287-294, 1999.
 46. MARSELOS M, KARAMANAKOS P: Mutagenicity, developmental toxicity and carcinogenicity of cannabis. *Add Biol*, 4(1):5-12, 1999.
 47. MECHOULAM R: Recent advances in Cannabinoid research. *Fortsch Komplementarmed*, 6(3):16-20, 1999.
 48. MUNRO S, THOMAS KL, ABU-SHAAR M: Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441):61-65, 1993.
 49. NAKAZI M, BAUER U, NICKEL T, KATHMANN M, SCHLICKER E: Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 361(1):19-24, 2000.
 50. NAVARRO M, RUBIO P, RODRIGUEZ DE FONSECA F: Behavioural consequences of maternal exposure to natural cannabinoids in rats. *Psychopharmacology*, 122(1):1-14, 1995.
 51. NOTCUTT W: Cannabis as a therapeutic agent. *Anaesthesia*, 2(3):134-139, 2000.
 52. ONAIVI ES, LEONARD CM, ISHIGURO H, PING WZ, LIN Z, AKINSHOLA BE, UHL GR: Endocannabinoids and cannabinoid receptor genetics. *Prog Neurobiol*, 66(5):307-344, 2000.
 53. PARIA BC, DEUTSCH DD, DEY SK: The uterus is a potential site for anandamide synthesis and hydrolysis: Differential profiles of anandamide synthase and hydrolase activities in the mouse uterus during the periimplantation period. *Mol Rep Dev*, 45(2):183-192, 1996.
 54. PERTWEE RG: Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology and rationale for clinical use. *Fortsch Komplementarmed*, 6(3):12-15, 1999b.
 55. PERTWEE RG: Neuropharmacology and therapeutic potential of cannabinoids. *Add Biol*, 5(1):37-46, 2000.
 56. PERTWEE RG: Prescribing cannabinoids for multiple sclerosis: Current issues. *CNS Drugs*, 11(5):327-334, 1999a.
 57. PONS G, REY E, MATHESON I: Excretion of psychoactive drugs into breast milk. Pharmacokinetic principles and recommendations. *Clin Pharma*, 27(4):270-289, 1994.
 58. PORCELLA A, MAXIA C, GESSA GL, PANI L: The synthetic cannabinoid WIN55212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci*, 13(2):409-412, 2001.
 59. PORTER AC, SAUER JM, KNIERMAN MD, BECKER GW, BERNA MJ, BAO J y cols.: Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor. *J Pharm Exp Ther*, 301(3):1020-1024, 2002.
 60. PRETI A, MIOITTO P, DE COPPI M: Deaths by unintentional illicit drug overdose in Italy, 1984-2000. *Drug Alcohol Depend*, 66(3):275-282, 2002.
 61. QUIROGA M: Cannabis: Harmful effects on mental health. *Adicciones*, 12(2):135-147, 2000.
 62. RICE AS: Cannabinoids and pain. *Curr Opin Investig Drugs*, 2(3):399-414, 2001.
 63. RIPAMONTI C, DICKERSON ED: Strategies for the treatment of cancer pain in the new millennium. *Drugs*, 61(7):955-977, 2000.
 64. RITCH R: Neuroprotection: Is it already applicable to glaucoma therapy?. *Curr Opin Ophthalmol*, 11(2):78-84, 2000.
 65. ROWLAND NE, MUKHERJEE M, ROBERTSON K: Effects of the cannabinoid receptor antagonist SR 141716, alone and in combination with dextroamphetamine or naloxone, on food intake in rats. *Psychopharmacology*, 159(1):111-116, 2002.
 66. SCHUEL H, BERKERY D, SCHUEL R, CHANG MC, ZIMMERMAN AM, ZIMMERMAN S: Reduction of the fertilizing capacity of sea urchin sperm by cannabinoids derived from marihuana. I. Inhibition of the acrosome reaction induced by egg jelly. *Mol Rep Dev*, 29(1):51-59, 1991.
 67. SHERWOOD RA, KEATING J, KAVVADIA V, GREENOUGH A, PETERS TJ: Substance misuse in early pregnancy and relationship to fetal outcome. *Eur J Pedatr*, 158(6):488-492, 1999.
 68. SINOR AD, IRVIN SM, GREENBERG DA: Endocannabinoids protect cerebral cortical neurons from in vitro ischemia in rats. *Neurosci Lett*, 278(3):157-160, 2000.
 69. SKAPER SD, BURIANI A, DAL TOSO R, PETRELLI L, ROMANELLO S, FACCÌ L, LEON A: The Aliamide palmitoylethanolamide and cannabinoids, but not anandamide, are protective in a delayed postglutamate paradigm of excitotoxic death in cerebellar granule neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(9):3984-3989, 1996.
 70. SPECTER S, CABRAL G: Cannabinoids, immunity and resistance to infections. *J Neuroimmunol*, 69(1-2):15-23, 1996.
 71. STAMER WD, GOLIGHTLY SF, HOSOHATA Y, RYAN EP, PORTER AC, VARGA E, NOECKER RJ, FELDER CC, YAMAMURA HI: Cannabinoid CB-1 receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur J Pharmacol*, 431(3):277-286, 2001.
 72. TRAMER MR, CARROLL D, CAMPBELL FA, REYNOLDS DJ, MOORE RA, MCQUAY HJ: Cannabis control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *Br Med J*, 323(7303):16-21, 2001.
 73. USAMI N, KOBANA K, YOSHIDA H, KIMURA T, WATANABE K, YOSHIMURA H, YAMAMOTO I: Synthesis and pharmacological activities in mice of halogenated Delta-9-tetrahydrocannabinol derivatives. *Chem Pharm Bull*, 46(9):1462-1467, 1998.
 74. VAUGHAN CW, CHRIS MJ: An analgesic role for cannabinoids. *Medial J Australia*, 173(5):270-272, 2000.
 75. VELA G, FUENTES JA, BONNIN A, FERNANDEZ-RUIZ J, RUIZ-GAYO M: Perinatal exposure to Delta-9-tetrahydrocannabinol (Delta-9-THC) leads to changes in opioid-related behavioral patterns in rats. *Brain Res*, 680(1-2):142-147, 1995.
 76. VOTH EA, SCHWARTZ RH: Medical applications of delta-9-tetrahydrocannabinol and marijuana. *Ann Int Med*, 126(10):791-798, 1997.
 77. WAGNER JA, HU K, BAUERSACHS J, KARCHER J, WIESLER M y cols.: Endogenous cannabinoids mediate hypotension after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Card*, 38(7):2048-2054, 2001.
 78. WAGNER JA, VARGA K, KUNOS G: Cardiovascular actions of cannabinoids and their generation during shock. *J Mol Med*, 76(12):824-836, 1998.
 79. WALKER JM, STRANGMAN NM, HUANG SM: Cannabinoids and pain. *Pain Res Manag*, 6(2):74-79, 2001.
 80. WENGER T, FRAGKAKIS G, GIANNIKOU P, PROBONAS K, YIANNIKAKIS N: Effects of anandamide of gestation in pregnant rats. *Life Sci*, 60(26):2361-2371, 1997.
 81. WENGER T, TOTH BE, JUANEDA C, LEONARDELLI J, TRAMU G: The effects of cannabinoids on the regulation of reproduction. *Life Sci*, 65(6-7):695-701, 1999.
 82. WILLIAMS CM, KIRKHAM TC: Observational analysis of

- feeding induced by [DELTA]9-THC and anandamide. *Physiol Behav*, 76(2):241-250, 2002.
83. WILLIAMSON EM, EVANS FJ: Cannabinoids in clinical practice. *Drugs*, 60(6):1303-1314, 2000.
84. YAMAMOTO T, TAKADA K: Role of cannabinoid receptor in the brain as it relates to drug reward. *Jpn J Pharm*, 84(3):229-236, 2000.
85. ZAGNONI PG, ALBANO C: Psychostimulants and epilepsy. *Epilepsia*, 43(2):28-31, 2002.
86. ZÜRCHER G: Anorectic syndrome. *Zeitsch Gastroenterol*, 40(1):71-75, 2002.