

Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides

Brief review on the pharmacology of cannabinoids

Dr. C. José Ramón Pascual Simón^I y Dra. Bárbara Leonor Fernández Rodríguez^{II}

^I Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Facultad de Enfermería, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Intensa resulta la controversia entre los que promueven el uso de los cannabinoides con fines terapéuticos y quienes consideran que es temprana aún la introducción de estos en la clínica, por sus efectos deletéreos para la salud humana en las diferentes etapas y condicionales del desarrollo biológico. Paralelamente se debate, entre las autoridades encargadas de velar por la salud de sus conciudadanos, la polémica de legalizar o no el consumo de la *Cannabis sativa* en cualquiera de sus formas y derivados naturales. Ambas polémicas han fundamentado el estudio de todas las formas de presentación y consumo de esta planta, así como de sus derivados sintéticos dados sus efectos sobre la salud de enfermos y sanos. En esta breve reseña se exponen aspectos relevantes de su farmacología, debido al interés y enorme caudal de información generado por un sinnúmero de investigadores dedicados al estudio de dicha planta y sus derivados.

Palabras clave: cannabinoides, endocannabinoides, fitocannabinoides, *Cannabis sativa*, farmacología.

ABSTRACT

The controversy among those that promote the use of cannabinoids with therapeutic aims is intense and who consider that it is still early for their introduction in the clinic, due to their lethal effects for the human health in the different stages and conditionals of the biological development. In parallel it is debated, among the authorities in charge of looking after the health of their fellow citizens, the polemic of legalizing or not the consumption of the *Cannabis sativa* in any of their forms and natural derived. Both polemics have based the study of all the forms of presentation and consumption of this herb, as well as of its synthetic derived due to their effects on the health of sick and healthy people. In this brief review outstanding aspects of their pharmacology are exposed, due to the interest and enormous flow of information generated by a large number of investigators dedicated to the study of this herb and its derived elements.

Key words: cannabinoids, endocannabinoids, fitocannabinoids, *Cannabis sativa*, pharmacology.

INTRODUCCIÓN

La planta *Canabis sativa*, cuyos principios activos son los cannabinoides, se conoce popularmente como marihuana; ha sido y es la especie vegetal más ampliamente difundida y consumida mundialmente como droga ilícita recreacional. Al mismo tiempo, posee el más prolongado record histórico atribuible a su uso por la humanidad con fines medicinales, por lo que no resulta extraña la intensa controversia entre aquellos que todavía promueven la utilización de sus principios activos con fines terapéuticos, sean estos naturales o sintéticos, y quienes consideran que es aún temprana su introducción en la clínica, dada la necesidad de continuar los estudios de sus efectos farmacológicos para la salud humana, tanto positivos como negativos, en las diferentes etapas y condicionales de su desarrollo biológico. Lo cierto es que entidades controladoras estatales como la administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), han autorizado el empleo de algunos cannabinoides con fines terapéuticos.¹⁻⁵

Paralelamente en varios países se debate, entre las autoridades gubernamentales encargadas de velar por la salud de sus conciudadanos, sobre la legalización o no del consumo de la *Cannabis sativa* en cualquiera de sus formas, sus principios activos extraídos por separado ya sean naturales o sintéticos, así como sus derivados en calidad de medicamentos.⁶

Ambas polémicas han fundamentado el estudio de todas las formas de presentación y consumo de los constituyentes de esta planta y sus efectos sobre la salud de enfermos y sanos; por tanto, en esta breve reseña se expondrán los aspectos relevantes de su farmacología, dado el interés y enorme caudal de información generado por un sinnúmero de profesionales dedicados al estudio de esta planta, así como de los productos que de ella se obtienen e investigan actualmente.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CANNABINOIDES

Según las formalidades de la farmacología, los cannabinoides son definidos como todas aquellas sustancias químicas, independientemente de su origen o estructura, que se enlazan con proteínas receptoras específicas (CB1, CB2 y otras). Están distribuidos por todo el organismo y ejercen un amplio espectro de acción sobre la actividad neuro-inmuno-endocrina, de manera tal que inducen efectos similares a los producidos por la planta *Cannabis sativa* L.

Desde el punto de vista de la farmacognosia, estas sustancias son clasificadas en 2 grupos: cannabinoides naturales y sintéticos. A los primeros corresponden los fitocannabinoides, componentes primordiales de la planta *Cannabis sativa* y representados por el Δ -9 tetrahidrocannabinol, principal responsable de los efectos psicoactivos de dicha planta, tanto en su forma herbal (marihuana o cannabis en bruto) como en el Hashish (resina de cannabis) y más de 60 compuestos de la misma familia caracterizados como eicosanoides conjuntamente con terpenos, flavonoides, así como restos de sustancias que le proporcionan las propiedades biológicas demostradas y peculiaridades de esta especie vegetal.

Al respecto, son reconocidas 10 familias de fitocannabinoles, entre las cuales sobresalen: delta-9-trans-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC), delta-8-tetrahidrocannabinol (Δ 8-THC), cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabinol (CBN) y cannabitríol (CBT).⁷

De igual manera, también pertenecientes a los cannabinoides naturales, son reconocidos los endocannabinoides, ligandos endógenos naturales (mediadores químicos), producidos por los organismos animales y humanos, vinculados estrechamente con los receptores cannabinoides. Estos ligandos endógenos naturales, han sido identificados en mamíferos, pájaros, anfibios, peces, erizos de mar, moluscos y sanguijuelas pero no en insectos.⁸ Comprenden una familia de eicosanoides representados en primer lugar por la anandamina (amida del ácido araquidónico) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG), entre otros, los cuales, luego de ejercer su función biológica, son degradados por una hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH) y por la monoacilglicerol lipasa (MAGL), que convierten estos endocannabinoides en ácido araquidónico y glicerol, respectivamente.

Son sintetizados, liberados, recaptados y degradados en las células nerviosas del hipocampo, tálamo, cuerpo estriado, corteza cerebral, puente, cerebelo y médula espinal, todo lo cual confirma su posible función como neuromoduladores donde producen efectos farmacológicos similares a los del Δ^9 -THC pero con una duración de la acción mucho más corta.⁹

Una característica que distingue a estos ligandos endógenos de otros mediadores químicos es que no son sintetizados con antelación ni almacenados en vesículas, por tal razón, continúan siendo motivo de intensos estudios dirigidos al esclarecimiento de su importante papel en el control de la actividad neurotransmisora, tanto en áreas centrales como en nervios y estructuras periféricas.^{9,10}

Por otro lado, los cannabinoides sintéticos son compuestos totalmente creados en el laboratorio a partir de finales de los 80, cuando comenzaron a diseñarse como herramientas para la caracterización estructural de los receptores cannabinoides, habida cuenta de sus similares propiedades con los cannabinoides naturales y sobre la base del reconocimiento de la estructura química de los fitocannabinoides.¹¹ En la actualidad han sido considerados, y de hecho son productos altamente peligrosos, por ello algunos concedores del tema piensan que nunca debieron haber salido de los laboratorios.

Desde la introducción y desarrollo de la teoría de las sustancias receptoras farmacológicas preconizada por Langley (1852–1926) y Erlich (1854–1915), ha sido un reto para los estudiosos del tema, el establecimiento de las singularidades que acompañan a cada familia de los actualmente llamados receptores farmacológicos.¹²

Así, la familia de receptores que responden a los cannabinoides en todas sus variantes, han sido identificados y clasificados en 2 grupos principales: receptores CB1 (RCB1) y CB2 (RCB2). Estudios posteriores evidenciaron la existencia de efectos mediados por los cannabinoides que no se corresponden con los receptores antes citados, por cuanto se propone continuar la búsqueda de uno CB3, así como una nueva nomenclatura para dichos receptores.^{13,14}

Los RCB1 fueron clonados en los laboratorios de Tom Bonner en 1990 y se hallaron en el sistema nervioso central (SNC) de ratas, ratones y humanos, siendo responsables de procesos fisiológicos neuronales y de los efectos psicoactivos que desencadenan los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos. Reconocidos mayoritariamente en estructuras presinápticas de axones y terminales nerviosas, también han sido localizados en dendritas y soma de las neuronas, así como a nivel presináptico, en terminales nerviosas simpáticas.^{15,16}

También el RCB1 es el receptor acoplado a proteína G más abundante del cerebro prenatal y posnatal, lo cual sugiere la gran importancia de dichos receptores en el desarrollo armónico de las estructuras cerebrales.¹⁶ De hecho, son especialmente numerosos en aquellas regiones responsables del movimiento (ganglios basales, cerebelo), del procesamiento de la memoria y cognición (hipocampo, corteza cerebral) y de la modulación del dolor (médula espinal y sustancia gris periacueductal). Además, ha sido localizado en una gran variedad de órganos, tales como hígado, bazo, páncreas, tracto gastrointestinal, corazón, vagina, útero, ovario, próstata, testículos y líquido seminal, así como en tejidos periféricos (adiposo y muscular).

El RCB2, por su parte, es un polipéptido de 360 aminoácidos y muestra una homología de 44,0 % en su secuencia de aminoácidos con el RCB1, porcentaje que aumenta hasta 68,0 % cuando se comparan los segmentos transmembranales.¹⁷

Clonados en 1993 por Sean Munrohan, han sido identificados fundamentalmente en células del sistema inmune, (linfocitos T, células T8 y T4, macrófagos, monocitos, y células NK) e implicados en procesos de migración celular y liberación de citoquinas. A nivel central, se han identificado en las microglías, tejido con funciones inmunológicas en el SNC, del mismo modo que se ha demostrado el sistema endocannabinoide en las mitocondrias cerebrales.^{18,19}

De manera resumida, la activación de ambos receptores cannabinoides, ya sea por ligandos endógenos o sustancias exógenas, puede dar lugar a las siguientes respuestas:¹⁷

- Modificaciones del estado de ánimo, sensación de euforia y creatividad, sedación, relajación, alucinaciones, aumento de percepción sensorial y despersonalización
- Alteraciones de la percepción temporal (sobreestimación del tiempo transcurrido) y de la memoria reciente
- Actividad analgésica
- Inmunomodulador (inmunoestimulante en dosis bajas e inmunodepresor en dosis altas), antiinflamatorio y antiproliferativo
- Aumento del apetito (orexígeno) y antiemético
- Disminución de la motilidad y secreción gastrointestinal (saliva, ácido gástrico)
- Reducción del rendimiento psicomotor (conducir, escribir) y de la coordinación motora (ataxia, debilidad muscular). Anticonvulsivante
- Disminución de la presión intraocular y congestión conjuntival
- Hipotermia
- Broncodilatación
- Reducción del nivel de la hormona foliculoestimulante (FSH, por sus siglas en inglés), prolactina LH, testosterona y hormona del crecimiento
- Efectos cardiovasculares - taquicardia con vasodilatación (a veces hipotensión ortostática) y aumento del gasto cardiaco. Efecto antiagregante plaquetario
- Efectos neuroendocrinos (disminución en la liberación de distintas hormonas sexuales e incrementos en la liberación de hormonas relacionadas con la respuesta al estrés)
- Efectos inmunomoduladores (inmunoestimulación en dosis bajas e inmunosupresión en dosis altas).

Dichos receptores también participan en el control de la proliferación, diferenciación y supervivencia de células.¹⁷

Detalle importante a considerar es que ambos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores de membrana con 7 dominios transmembranales acoplados a proteínas G, los cuales responden en segundos, al ser activados. Estas proteínas, como es sabido, pueden ser inhibitoras (Gi/o) o activadoras (Gs), lo cual fundamenta su papel fisiológico modulador.

No obstante, dadas las evidencias históricas del empleo medicinal de los fitocannabinoides en la antigüedad y haberse demostrado que los análogos sintéticos al actuar sobre los RCB1 y RCB2 mimetizan el efecto del THC, además, que son más activos y provocan mayor ansiedad y pánico que los fitocannabinoides; múltiples investigadores se han dedicado al estudio de sus propiedades farmacológicas, efectos adversos y posible aplicación terapéutica.

La participación demostrada por cada una de las estructuras químicas mencionadas (ligandos endógenos, enzimas que los degradan, receptores propios y la demostración de la presencia y ubicación en células, tejidos y órganos) en múltiples procesos fisiológicos permite considerarlo como un sistema, ya reconocido como sistema cannabinoide (SE), lo cual demuestra su gran importancia para la supervivencia del individuo y la especie humana.²⁰

En cuanto al papel fisiológico, modo y mecanismo de acción en farmacología, se ha propuesto que dicho sistema es responsable de la ejecución de la llamada inhibición retrosináptica, tanto en las sinapsis excitadoras (glutamatérgicas) como en las inhibitoras (gabaérgicas), al desdoblar componentes lipídicos de la membrana celular posináptica y activar con ello receptores presinápticos, mediante mecanismos de modulación, que ocasionan la posterior inhibición al liberar el neurotransmisor respectivo.²¹⁻²³

Se ha descrito que la activación del RCB1, da lugar a una cascada de señalización intracelular que incluye:²⁴

1. Llegada del impulso nervioso y despolarización de la terminal presináptica
2. Liberación presináptica del neurotransmisor (NT)
3. Unión del neurotransmisor al receptor posináptico (NTR);
4. Entrada de calcio en el elemento posináptico
5. Síntesis del endocannabinoide (EC) en el elemento posináptico a partir de precursores lipídicos (eicosanoides)
6. Difusión del endocannabinoide a través de la membrana plasmática en el elemento posináptico y salida al espacio sináptico
7. Unión del endocannabinoide al RCB1 a nivel presináptico
8. Se inhibe la liberación del neurotransmisor correspondiente a través de la activación de una proteína Gi/o, la inhibición de la enzima adenilato-ciclasa, el bloqueo de la entrada de calcio y el aumento en la conductancia de potasio.

Todo ello trae consigo que se module la liberación de valiosos neurotransmisores, tales como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, D-aspartato, dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA).^{25,26}

Este papel modulador proporciona un significativo argumento para considerar al sistema endocannabinoide como un decisivo sistema regulador en el cerebro con amplias funciones neutralizadoras de los múltiples cambios dinámicos y efectos negativos del estrés.²²

El efecto protector de los cannabinoides también se ha estudiado debido a los diferentes daños orgánicos, entre los cuales figuran: alzheimer y adicción a la nicotina.²⁷⁻²⁹

Según criterios farmacológicos, los agonistas cannabinoides más estudiados y potencialmente útiles, sean estos fitocannabinoides, endocannabinoides o cannabinoides sintéticos, pueden ser clasificados como sigue:

- Agonistas no selectivos
 1. Clásicos
 - a. Fitocannabinoides: Δ 9-tetrahidrocannabinol; Δ 8 tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol, cannabigerol y otros.
 - b. Cannabinoides sintéticos: HU-210, HU-211, Desacetil-L-nantradol (DALN) y babilona
 2. No clásicos
 - CP 55,940 - CP 55,240 - CP 50,556 (levonantradol)
 3. Aminoalquilindoles
 - Derivados de la pravadolina: WIN 55,212-2
 4. Eicosanoides
 - Anandamina, metanandamina y araquidonilglicerol
- Agonistas selectivos CB1
 - Araquidonil-2-cloroetilamida (ACEA) y la araquidonil-1-ciclopropilamida (ACPA)
- Agonistas selectivos CB2
 - JWH-133, HU-308, JWH-015 y el AM1241
- Antagonistas selectivos CB1
 - SR141716A (*Rimonabant- Acomplia*[®])
 - SR14778 (*Surinabant*)
 - MK-0364 (*Taranabant*)
- Antagonistas selectivos CB2
 - SR144528, AM630, O-1184
- Inhibidores de recaptación y degradación de endocannabinoides
 - Del transportador de anandamida: AM404
 - De la degradación de anandamida
 - De la FAAH: PMSF, AINES
 - De CYP450: 17-ODYA y CYP450 ω/ω -1- hidroxilasa

La farmacocinética de los cannabinoides dependerá de la vía de administración, la porción y modo de preparación de la planta de que se trate, así como de la forma de consumo. Partiendo de la marihuana medicinal, término que se le ha otorgado a toda la planta de marihuana sin procesar o a sus extractos crudos, los que no son reconocidos o aprobados como medicina por la FDA, continúan siendo empleados en algunas áreas con fines terapéuticos.¹⁰

De igual manera, en la farmacocinética para las formas de presentación y empleo de los preparados sintéticos, la vía de administración es un factor determinante de la biodisponibilidad y del metabolismo ulterior de los cannabinoides, puesto que ambas

son muy diferentes cuando la vía de ingreso es "fumada" en contraposición con las vías de administración oral o sublingual.³⁰

Con respecto al tetrahidrocannabinol, 3 % circula libre en el plasma, 60 % unido a lipoproteínas, 9 % junto a células sanguíneas y el resto a albúmina. Una vez en el organismo, se almacena rápidamente en la grasa corporal. La elevada unión a las proteínas plasmáticas es una de las posibles causas de la pobre penetración en el SNC.¹²

La biotransformación de los cannabinoides, los citocromos P-450 (CYP) 2C9, 1A2 y 3A4 hepáticos, por medio de enzimas de hidroxilación y carboxilación los transforman en 11-OH- Δ 9-THC (11-hidroxi-delta-9-tetrahidrocannabinol), primer metabolito con una potencia psicoactiva similar. Este puede ser detectado en la orina hasta 4 semanas después de consumirlo, en dependencia de la dosis y la frecuencia de consumo. Dichos citocromos están involucrados en el metabolismo del tetrahidrocannabinol y del cannabidiol, lo cual implica la posible participación de estos en interacciones con drogas inductoras y/o inhibitoras de los CYP como los anticonvulsivantes, fármacos comúnmente prescritos en pacientes con dolor neuropático.³¹⁻³⁴

Se eliminan fundamentalmente a través de la orina. Además, existen métodos efectivos para la detección del THC cualquiera que sea su origen, así como de sus metabolitos en muestras biológicas (sangre, orina, pelo) y no biológicas (métodos inmunológicos y cromatográficos).³⁵⁻³⁸

Resulta importante señalar que en farmacología no solo puede hablarse de los posibles efectos fisiológicos y farmacológicos de los cannabinoides, por cuanto estos no están exentos de consecuencias lesivas, aunque algunos investigadores les confieren un aceptable perfil de seguridad y consideran dichos efectos colaterales como tolerables y de corta duración.³⁹

Ciertamente, los efectos adversos de la *Cannabis sativa* dependen, sobre todo, de la vía de administración y el tiempo que dura la exposición; no obstante, cuando se abusa de su consumo, las consecuencias pueden ser muy graves para la salud.^{5,40,41}

Los efectos deletéreos de la marihuana incluyen: deterioro del aprendizaje y de la memoria a corto plazo, trastornos del juicio y de la toma de decisiones, ansiedad grave, paranoia, ataques de pánico, delirio (confusión y alucinaciones) como síntomas de psicosis, en especial después de la exposición a dosis altas en personas vulnerables.⁴²⁻⁴⁵ La marihuana también reduce significativamente la coordinación motora y ralentiza el tiempo de reacción, lo cual puede causar o agravar problemas respiratorios.⁵

Los cannabinoides causan efectos lesivos en todas las fases de la reproducción y el desarrollo; afectan a ambos sexos y a todas las especies estudiadas.⁴⁶ Por su parte, Casariego *et al*⁴⁷ han agrupado estos efectos adversos como consecuencia del consumo de cannabinoides, a saber:

- Neuropsicológicos: psicosis, agitación, ansiedad, irritabilidad, confusión, suicidio, alteraciones de la memoria, tolerancia, dependencia, alucinaciones, ataque de pánico, agresividad, comportamiento y pensamiento desorganizado, alucinaciones, ilusiones, paranoia y desregulación del estado de ánimo
- Cardiovasculares: hipertensión arterial, taquicardia, dolor de pecho, infarto del miocardio y arritmia

- Neurológicos: convulsiones generalizadas, somnolencia, reflejos enérgicos, nistagmo, ataxia y dolor de cabeza
- Neuromusculares: hipertonicidad, hiperflexión, hiperextensión y fasciculaciones
- Gastrointestinales: náuseas, vómito, anorexia e incremento del apetito

Con el objetivo de mostrar las alteraciones neuropsicológicas tras el consumo crónico de los cannabinoides, Vargas⁴⁸ refiere en su estudio, que estas tienen lugar principalmente en las funciones ejecutivas y en la memoria a corto plazo, pero mayormente se observan en el aprendizaje, debido a que se altera la capacidad para la atención y la concentración. Además, las personas que experimentan estas dificultades, tienen conflictos significativos para adaptarse a su vida diaria laboral y social, por lo que su nivel de funcionalidad es bajo.

Del mismo modo, el consumo de cannabinoides sintéticos en individuos jóvenes se ha relacionado, además de las ideas suicidas y psicosis, con cuadros clínicos similares a la esquizofrenia, en virtud de que la psicosis cannábica se asemeja a un episodio agudo de esquizofrenia paranoide.^{44,49,50}

La adicción constituye un peligro que afecta alrededor de 9 % de las personas que prueban la marihuana. El número se eleva a aproximadamente 1 de cada 6 entre las personas que empiezan a fumarla en la adolescencia, y es de entre 25-50 % entre quienes la consumen a diario.⁵ También se debe señalar que no se ha comprobado la eficacia de terapias conductuales ni medicamentos para tratar la adicción a estos productos.

CONCLUSIONES

Los innumerables estudios publicados sobre el sistema endocannabinoide y la demostración de su papel fisiológico, fundamentan la necesidad de una continua y profunda revisión de los criterios especializados sobre varias esferas del conocimiento relacionadas con las posibles aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, ya sean análogos naturales o sintéticos.

Asimismo, la demostración de los efectos lesivos de la planta *Cannabis sativa* no deja lugar a dudas acerca de por qué se considera como ilegal en Cuba, en aras de proteger la salud de su población.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNODC Research. Informe mundial sobre las drogas. Resumen ejecutivo 2016. [citado 9 Sep 2016]. Disponible en: https://www.unodc.org/doc/wdr2016/WDR_2016_ExSum_spanish.pdf
2. Marín Gutiérrez I. La cultura "cannábica" en España (1991-2007). Análisis socioantropológico de un nuevo tipo de movimiento social. Granada: Universidad de Granada; 2008.
3. Ponciano Rodríguez G. Marihuana, ¿por qué tanta controversia? Consideraciones sobre el consumo de la marihuana y su legalización. Segunda parte. RDU. 2016 [citado 9 Sep 2016]; 17(5). Disponible en: <http://www.revista.unam.mx/vol.17/num5/art32>

4. Ministerio de Salud. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Informe Ultrarrápido de evaluación de tecnología sanitaria. Usos terapéuticos de los cannabinoides. [citado 9 Sep 2016]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/ets/ETS_Cannabinoides.pdf
5. National Institute on Drug Abuse. ¿Es la marihuana un medicamento? 2014 [citado 9 Sep 2016]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/es-la-marihuana-un-medicamento>
6. Gaviria Uribe A. La marihuana con uso terapéutico en el contexto colombiano. Bogotá: MinSalud; 2014.
7. Merroun I. Efecto de los cannabinoides en la regulación de la ingesta y en el aprovechamiento digestivo y metabólico de nutrientes. Granada: Universidad de Granada; 2008.
8. Cabezas Rodríguez PA. Efectos centrales y periféricos de la administración crónica del agonista cannabinoide win 55,212-2, y su utilización en algunas alteraciones producidas por el cisplatino en rata. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; 2010.
9. Corcoran L, Roche M, Finn DP. The role of the brain's endocannabinoid system in pain and its modulation by stress. *Int Rev Neurobiol.* 2015; 125:203-55.
10. Morena M, Patel S, Bains JS, Hill MN. Neurobiological interactions between stress and the endocannabinoid system. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(1):80-102.
11. Mechoulam R. Marijuana chemistry. *Science.* 1970; 168(3936):1159-66.
12. Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SP, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid receptors and their ligands: Beyond CB₁ and CB₂. *Pharmacol Rev.* 2010; 62(4): 588-631.
13. Console Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 38(1):4-15.
14. Pertwee RG. Pharmacological actions of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):1-51.
15. Frideri E. The endocannabinoid-CB₁ receptor system in pre- and postnatal life. *EJP.* 2004; 500(1-3):289-97.
16. Munro S, Thomas KL, Abu Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature.* 1993; 365(6441):61-5.
17. Klein TW, Newton C, Larsen K, Lu L, Perkins I, Nong L, et al. The cannabinoid system and immune modulation. *J Leukoc Biol.* 2003; 74(4):486-96.
18. Elorriaga García R. Localización por imagen de alta resolución del sistema cannabinoide endógeno en la mitocondria del músculo estriado de roedor. País Vasco: UPV/EHU; 2015.

19. Bobes García J, Calafat Far A. Monografía Cannabis. Adicciones. 2000; 12(2 supl 2):1-2.
20. Vaughan CW, Christie MJ. Retrograde signalling by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2005;(168):367-83.
21. Lovinger DM. Presynaptic modulation by endocannabinoids. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (184):435-77.
22. Callen Herrero L. Expresión, función y heteromerización de receptores de cannabinoides CB (2) en el sistema nervioso central. España: Universidad de Barcelona; 2012.
23. Safo PK, Cravatt BF, Regehr WG. Retrograde endocannabinoid signaling in the cerebellar cortex. *Cerebellum.* 2006; 5(2):134-45.
24. Rácz I, Bilkei Gorzo A, Markert A, Stamer F, Göthert M, Zimmer A. Anandamide effects on 5-HT(3) receptors in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2008; 596(1-3):98-101.
25. Sigel E, Baur R, Rácz, Marazzi J, Smart TG, Zimmer A, Gertsch J. The major central endocannabinoid directly acts at GABA (A) receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108(44):18150-5.
26. Ódena Garcia G. Paper del receptor de cannabinoides 1 (CB1) a la Cirrosi experimental. Efecte del bloqueig de CB1 sobre les complicacions de la cirrosi. España: Universidad de Barcelona; 2012.
27. Aguirre Rueda D. Daño inflamatorio y estrés oxidativo en la enfermedad de Alzheimer. Efecto de polifenoles y cannabinoides. España: Universidad de Valencia; 2014.
28. Cohen C, Kudas E, Griebel G. CB1 receptor antagonists for the treatment of nicotine addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005; 81(2):387-95.
29. Jensen B, Chen J, Furnish T, Wallace M. Medical marijuana and chronic pain: a review of basic science and clinical evidence. *Curr Pain Headache Rep.* 2015; 19(10):50.
30. Bowman WC, Rand MJ. Farmacología social: usos de fármacos con fines no médicos: farmacodependencia. En: *Farmacología. Bases bioquímicas y patológicas. Aplicaciones clínicas.* 2 ed. La Habana: Editora Revolucionaria; 1987. p. 4238-39.
31. Chimalakonda KC, Seely KA, Bratton SM, Brents LK, Moran CL, Endres GW, et al. Cytochrome P450-mediated oxidative metabolism of abused synthetic cannabinoids found in K2/Spice: identification of novel cannabinoid receptor ligands. *Drug Metab Dispos.* 2012; 40(11):2174-84.
32. Su MK, Seely KA, Moran JH, Hoffman RS. Metabolism of classical cannabinoids and the synthetic cannabinoid JWH-018. *Clin Pharmacol Ther.* 2015; 97(6):562-4.
33. Valcárcel G, García MT, Cruz E, Corte Z, Gacimartín MV, Avello MT, et al. Drogas de abuso. *Boletín informativo. Hospital San Agustín.* 2005; 6(1):1-4.

34. Ing Lorenzini K, Broers B, Lalive PH, Dayer P, Desmeules J, Piguet V. Clinical pharmacology of medical cannabinoids in chronic pain. *Rev Med Suisse*. 2015; 11(480):1390, 1392-4.
35. Peters FT, Martinez Ramirez JA. Analytical toxicology of emerging drugs of abuse. *Ther Drug Monit*. 2010; 32(5):532-9.
36. Castaneto MS, Scheidweiler KB, Gandhi A, Wohlfarth A, Klette KL, Martin TM, et al. Quantitative urine confirmatory testing for synthetic cannabinoids in randomly collected urine specimens. *Drug Test Anal*. 2014; 7(6):483-93.
37. Davies BB, Bayard C, Larson SJ, Zarwell LW, Mitchell RA. Retrospective analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine of individuals suspected of driving impaired. *J Anal Toxicol*. 2016; 40(2):89-96.
38. Figueroa Muñoz A, Bravo Méndez R, Triviño Angulo I, Hernández HG. Guía técnica toxicología y análisis de cannabis y sus derivados. Chile: Instituto de Salud Pública; 2015.
39. Deshpande A, Mailis Gagnon A, Zoheiry N, Lakha SF. Efficacy and adverse effects of medical marijuana for chronic noncancer pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Can Fam Physician*. 2015; 61(8):e372-81.
40. Durán M. Uso terapéutico de los cannabinoides. *EGUZKILORE*. 2005; 19:139-49.
41. Lapoint J, James LP, Moran CL, Nelson LS, Hoffman RS, Moran JH. Severe toxicity following synthetic cannabinoid ingestion. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011; 49(8):760-4.
42. Abdel Salam OME, Salem NA, El Sayed El Shamarka M, Al Said Ahmed N, Seid Hussein J, El Khyat ZA. Cannabis-induced impairment of learning and memory: effect of different nootropic drugs. *EXCLI J*. 2013; 12: 193-214.
43. Radhakrishnan R, Wilkinson ST, D'Souza DC. Gonetopot. Gone to Pot - A review of the association between cannabis and psychosis. *Front Psychiatry*. 2014; 5:54.
44. Altintas M, Inanc L, Oruc GA, Arpacioğlu S, Gulec H. Clinical characteristics of synthetic cannabinoid-induced psychosis in relation to schizophrenia: a single-center cross-sectional analysis of concurrently hospitalized patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12:1893-1900.
45. Gorriti Irigaray MA. Cannabis, psicosis y límites de tolerancia a la dopamina. Madrid: Universidad Complutense; 1993.
46. Bioslada AB. Efectos de la exposición perinatal a THC sobre el desarrollo fetal y neonatal de las neuronas catecolaminérgicas. Madrid: Universidad Complutense; 1995.
47. Casariego Mesa AF, Lastra Bello SM. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Rev Fac Med*. 2015; 63(3):501-10.
48. Vargas Acosta D. Alteraciones neuropsicológicas por el consumo crónico de Cannabis sativa. Costa Rica: Ciudad Universitaria Rodrigo Facio; 2014.

49. Barrigón Estévez ML. Consumo de cannabis y otros factores ambientales en el primer episodio de psicosis. Granada: Universidad de Granada; 2013.

50. Larrinaga Enbeita G, Vergel Méndez S. Neurobiología de la drogadicción. Cannabis. Osasunaz. 2001; 4:177-96.

Recibido: 30 de noviembre de 2016.

Aprobado: 30 de diciembre de 2016.

José Ramón Pascual Simón. Facultad No.1, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: pascual@medired.scu.sld.cu