

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS CANNABINOIDES NATURALES Y SINTÉTICOS: EVIDENCIA MÉDICA

Palabras clave: cannabis medicinal, cannabinoides, evidencia científica.
Key words: medicinal cannabis, cannabinoids, scientific evidence.

Se realizó una revisión sobre las evidencias médicas y experimentales relacionadas con el uso medicinal de cannabinoides. La mayoría de los cannabinoides usados terapéuticamente buscan activar los efectos antiinflamatorios, analgésicos, antioxidantes y neuroreparadores. Estos medicamentos se han utilizado con suficiente evidencia médica y limitados efectos secundarios en patologías neurológicas agudas y crónicas, en dolor crónico neuropático, como antieméticos en vómitos y náuseas de diferente etiología y como estimulante del apetito en trastornos de alimentación. En otras patologías como glaucoma, adicción a drogas, patologías mentales y cáncer, la evidencia no es suficiente actualmente. El uso terapéutico de la planta cannabis sativa tiene limitaciones y su evidencia médica no es suficiente, debido principalmente a sus efectos psicoactivos. Además, cuando la vía de administración es por fumar, su uso no se recomienda por los efectos adversos documentados en el aparato respiratorio y por su asociación con la aparición de patologías psiquiátricas cuando es consumida por adolescentes.

Jairo Téllez Mosquera

Director Grupo de Investigación Sustancias Psicoactivas. Departamento de Toxicología, Universidad Nacional de Colombia.

E-mail: jatellezm@unal.edu.co

A review of the medical and experimental evidence regarding the medicinal use of cannabinoids is presented here. Therapeutic uses of cannabinoids include antiinflammatory, analgesic, antioxidant and neuroprotection. These drugs have been used with sufficient medical evidence and limited side effects in acute and chronic neurological disorders, chronic neuropath pain, as well as antiemetics in vomiting and nausea of different etiology and as an appetite stimulant in eating disorders. In other pathologies such as glaucoma, drug addiction, mental diseases and cancer, the evidence is not sufficient today. The therapeutic use of the cannabis sativa plant has limitations and medical evidence is not sufficient, mainly because of its psychoactive effects. Further, when the route of administration is by smoking, its use is not recommended because of the documented adverse effects on respiratory tract and for its association with the occurrence of psychiatric disorders when consumed by teenagers.

INTRODUCCIÓN

En la historia de la humanidad las plantas han sido la principal fuente de obtención de recursos terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades (Ramos y Fernández, 2000). Paradójicamente, las plantas que dan origen a las drogas ilegales naturales más consumidas en la actualidad como la cocaína, la heroína y la marihuana, también han sido estudiadas como fuentes

de donde se han obtenido diversos principios activos terapéuticos. De la coca se obtuvieron fármacos utilizados como anestésicos locales; el opio es fuente para la obtención de un grupo de potentes analgésicos de amplio uso y el cannabis ha venido siendo objeto de investigación sobre sus potenciales usos terapéuticos (De Petrocellis y Di Marzo, 2009; Fernández-Ruiz, 2012).

El conocimiento de cultivos de

cannabis data desde hace aproximadamente 12.000 años (Abel, 1980). El cannabis, ha sido utilizado a través de la historia como fibra de uso manufacturero, como alimento para pequeños animales domésticos, como incienso en ceremonias religiosas y por sus propiedades medicinales (González de Pablo y Martínez, 1989; Escotado, 2009). Los chinos la llegaron a considerar incluso como una planta “liberadora del pecado” (Brailowsky, 2002).

Estas plantaciones fueron introducidas en América en el siglo XVII, para ser usadas como fibra de amarre por los buques españoles.

Las primeras descripciones de los usos medicinales del cannabis se relacionan con el brahmanismo y el budismo que destacan sus propiedades como un "agilizador" de la mente, virtudes para la meditación y como potenciador sexual; en la cultura china se consideraba que tenía potencialidades para facilitar la comunicación con los espíritus y aligerar el cuerpo, facilitando la meditación y la reflexión; también se invocaba su utilidad en el tratamiento de la tos seca, la fiebre, el insomnio y para mejorar la concentración (González de Pablo y Martínez, 1989; Gómez, 1991; Brailowsky, 2002).

En 1964, con la caracterización química de la estructura del delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), se inició la posibilidad de desarrollar en el laboratorio modificaciones en su estructura, generar moléculas sintéticas y variar las propiedades farmacológicas originales y a partir de la década de 1980, con el descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno y el desarrollo de fármacos sintéticos derivados del cannabis, los usos médicos tradicionales del cannabis natural comenzaron a disminuir (Ramos y Fernández, 2000).

■ SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO

El sistema cannabinoide endógeno es un sistema interno de comunicación y regulación celular conformado por tres componentes: los ligandos endógenos, los receptores cannabinoideos y el sistema enzimático de activación y finalización de la respuesta biológica; este sistema se caracteriza funcionalmente por

participar en la modulación de la actividad neuronal, el control del movimiento, la nocicepción espinal y supraespinal, los mecanismos inflamatorios e inmunológicos, y la regulación del apetito. También se destaca su papel en los procesos que posibilitan y favorecen los mecanismos de aprendizaje y memoria dentro de un sistema de comunicación cerebral. Adicionalmente se considera que estas sustancias podrían ejercer un papel importante en diferentes patologías, tanto del sistema nervioso central como de la regulación del sistema inmunológico (Durán y col., 2004; Tacoronte Morales y col., 2008).

■ APLICACIONES TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS Y EVIDENCIA MÉDICA

El conocimiento de que los endocannabinoideos participan en la modulación de la actividad neuronal, así como en la regulación del apetito y en los procesos que posibilitan y favorecen los mecanismos de aprendizaje y memoria, dentro de un sistema de comunicación cerebral, han permitido fundamentar la hipótesis que estas sustancias podrían ejercer un papel en diferentes patologías tanto del sistema nervioso central, como de la regulación del sistema inmunológico (Tacoronte Morales y col., 2008).

Tacoronte Morales y otros (2008), postulan como estrategias terapéuticas obtener agentes farmacológicos que inhiban o estimulen los componentes del sistema endocannabinoide, buscando beneficios en el tratamiento de diferentes patologías y reduciendo los efectos secundarios: cuando se busque mimetizar o estimular los efectos de los endocannabinoideos, como estrategia se buscarán sustancias agonistas de los receptores CB1 y CB2; utilización de inhibidores de la enzima amido-hidrolasa de los ácidos grasos

(FAAH) y utilización de inhibidores del transportador de anandamida; cuando se requiera bloquear o inhibir los efectos de los endocannabinoideos, como estrategia se buscarán fundamentalmente sustancias antagonistas de los receptores CB1 y CB2.

Los diferentes estudios preclínicos y clínicos realizados con cannabinoideos sintéticos y con preparados naturales de planta cannabis, han evidenciado diferentes grados de potencial terapéutico sobre diversas patologías y sintomatología, dentro de las que se encuentran entre otras las siguientes enfermedades neurológicas y neurodegenerativas como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y epilepsia; patologías neurológicas agudas como trauma craneoencefálico, traumas de médula espinal, eventos cerebrovasculares; dolor crónico y neuropático de etiología no establecida; trastornos de los hábitos alimentarios y de la nutrición como obesidad, anorexia y bulimia; vómito y náuseas inducidos por tratamientos anticancerosos; patologías mentales como psicosis, ansiedad y depresión; asma bronquial y otros cuadros alérgicos; trastornos del sistema inmunológico, patologías digestivas como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; glaucoma; trastornos adictivos por sustancias psicoactivas (Martínez y col., 2007; Ramos y Fernández, 2009).

TRASTORNOS NEUROLÓGICOS CRÓNICOS Y AGUDOS

La excitotoxicidad por sobreactivación de los receptores de glutamato, influye en la muerte celular en la neurodegeneración aguda y crónica, sobre este mecanismo se ha enfocado la evaluación de las propiedades neuroprotectoras de los cannabinoideos naturales, modificados y sintéticos (Ramos y Fernández, 2009). La evidencia experimental en animales

y en ensayos clínicos en humanos ha mostrado efectos positivos de algunos cannabinoides en estos casos (Di Marzo y col., 2000; Iversen, 2003; Oreja-Guevara, 2012).

- Enfermedad cerebro-vascular y trauma cráneo-encefálico: En estos eventos, se señala su utilidad como agentes neuroprotectores por su acción antioxidante y bloqueo de la liberación de aminoácidos y mediadores de la inflamación. Como neuroprotectores se incluyen agonistas y antagonistas de los receptores CB1 y CB2 así como inhibidores de la degradación de endocannabinoides (Di Marzo y col., 2000).
- Esclerosis múltiple: Las evidencias muestran que los agonistas de los receptores CB1 desempeñan un papel en la modulación de la espasticidad muscular. El delta-9-THC es un agonista del receptor CB1 y ejerce efectos antiespasmódicos; el cannabidiol que también se encuentra en la planta de *cannabis sativa*, actúa sinérgicamente con el delta 9-THC potenciando sus efectos clínicos anti-inflamatorios y de relajación muscular (Mestrey y col., 2006; Oreja-Guevara, 2012).
- Enfermedad de Parkinson: Los síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden incluir temblor en las extremidades y los músculos de la cara, rigidez en los brazos, las piernas y el tronco, lentitud de los movimientos y problemas de equilibrio y coordinación (INTNAC, 2010). Basados en las evidencias se postula la posibilidad que cannabinoides endógenos puedan ser efectivos en la terapia de varios síntomas de esta patología y especialmente en las disqui-

nesias (Martínez y col., 2007; Ramos y Fernández, 2009). Dos estudios sobre el tema realizados en el Reino Unido por Sieradzan y colaboradores y Carroll y colaboradores, mostraron que la nabilona reduce el total de levodopa que induce disquinesia (Ben Amar, 2006).

- Enfermedad de Huntington: En estudios experimentales se observó que en esta enfermedad se presenta una pérdida masiva de receptores CB1 en la sustancia nigra, lo que parece sugerir que estos receptores pueden jugar un papel importante en la progresión de la enfermedad. El THC mostró efectos neuroprotectores en algunos de estos estudios experimentales (Martínez y col., 2007; Jankovic y Shannon, 2008).
- Epilepsia: Se ha postulado el cannabidiol y el Δ 9-THC como potenciales fármacos antiepilépticos, los efectos secundarios asociados a su uso, especialmente de este último, consistentes en ataxia y cuadro de convulsiones no recomiendan su utilización en la actualidad como fármaco de primera elección. Los estudios experimentales y los ensayos clínicos, no han sido concluyentes para refutar o recomendar el posible uso de cannabinoides como antiepilépticos (Di Marzo y col., 2000; Ramos y Fernández, 2009).

DOLOR CRÓNICO Y NEUROPÁTICO

Uno de los campos potencialmente terapéuticos de los cannabinoides que más ha sido estudiado es su uso como analgésico y antiinflamatorio. Como analgésicos han sido utilizados en dolor sin etiología conocida, en dolores dependientes de patologías de nervio periférico,

en dolores de causa inflamatoria, en dolores postraumáticos y en dolor crónico de tipo secundario causado por patologías crónicas como cáncer (Koppel y col., 2014). Se acepta que su mecanismo de acción farmacológico está relacionado con la presencia de receptores CB1 en las áreas espinal y supraespinal, que participan en el control de la nocicepción. Existe evidencia en experimentación animal que el sistema endocannabinoide y el sistema opioide endógeno se encuentran relacionados y tienen efectos sinérgicos, ya que el sistema cannabinoide endógeno tiene la capacidad de potenciar la acción analgésica del sistema opioide, mediante la potenciación de los efectos analgésicos de los opiáceos (Ramos y Fernández, 2009; Fernández-Ruiz, 2012).

En experimentos animales se evidenció que administrar simultáneamente morfina en dosis mínima, combinada con delta-9-THC se producen potentes efectos analgésicos, con mínimos efectos adversos secundarios (Di Marzo y col., 2000). Se postula el uso de Levonantrolol en el tratamiento del dolor neuropático y en dolor de tipo inflamatorio.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN Y LA NUTRICIÓN

La participación del sistema cannabinoide endógeno en el control del apetito y del metabolismo energético ha sido descrita recientemente. La leptina es una hormona producida en su mayoría por los adipocitos, que actúa como un inhibidor del apetito, produciendo una retroalimentación negativa al hipotálamo y generando la respuesta de inhibidor de la ingesta (Druker, 2005). En el hipotálamo hay presencia de receptores CB1, 2-araquidonilglicerol y anandamida, y de acuerdo con estudios de experimentación animal en ratas, se ha observado que ani-

males obesos presentan niveles disminuidos de leptina, mientras que los niveles de endocannabinoides se encuentran elevados; estos hallazgos han llevado a formular la hipótesis de que los cannabinoides endógenos estarían implicados en el estímulo del apetito a través de la inhibición de la hormona leptina (Druker, 2005; Pagotto y col., 2006; Ramos y Fernández, 2009).

El THC oral se ha relacionado con el estímulo del apetito y el aumento de peso en pacientes con cuadros de cáncer y VIH sintomático (Regelson y col., 1976; Struwe y col., 1993; Beal y col., 1995).

- Asma bronquial

Se postula que la presencia de receptores CB1 en las terminales axónicas que inervan el músculo liso, así como la síntesis de anandamida, podría tener un efecto inhibitorio del broncoespasmo (Ramos y Fernández, 2009).

Se ha observado en experimentos en ratas, que el Δ^9 -THC y el cannabinoil reducen la producción de moco y los niveles de Inmunoglobulina E. Los estudios experimentales han evidenciado que el cannabinoil, el cannabidiol y la nabilona no producen efectos broncodilatadores (Di Marzo y col., 2000; Lugogo y col., 2010; Brozek y col., 2010).

GLAUCOMA

Estudios clínicos realizados desde 1976, han mostrado en forma consistente que gotas oftálmicas de THC y el naboctate (cannabinoides sintético), producen un descenso de la presión intraocular y frenan el proceso degenerativo que conduce a la ceguera en estos pacientes, facilitando el flujo de los fluidos oculares. Se cree que posiblemente esta acción se realice a través de los

receptores CB1 localizados en la retina, epitelio ciliar y músculo ciliar (Merritt y col., 1980, 1981; Ramos y Fernández, 2009).

NÁUSEAS Y VÓMITO

Los cannabinoides han sido estudiados como posible tratamiento para reducir las náuseas y el vómito en pacientes con quimioterapia con antineoplásicos. El mecanismo de acción parece estar relacionado con la activación de receptores CB1 presentes en las regiones cerebrales que participan en el control del vómito. Los cannabinoides más utilizados con este propósito son la nabilona y el dronabinol; como problemas secundarios a esta terapia están los efectos psicotrópicos y la potenciación de los efectos inmunosupresores en los pacientes inmunosuprimidos por efectos de la patología neoplásica y el tratamiento con quimioterapia (Varvel y col., 2006). Otros estudios han combinado el uso de THC administrado simultáneamente con antieméticos convencionales como proclorperazina, proclorperazina y clorpromazina, obteniendo efectos antieméticos superiores a cuando se administran individualmente (Frytak y col., 1979; Herman y col., 1979; Colls y col., 1980; Ungerleider y col., 1982).

ADICCIÓN A DROGAS.

Los cannabinoides endógenos parecen tener un papel en la regulación de los estímulos de recompensa mediados a través del núcleo accumbens, la amígdala y el área ventral-tegmentaria; donde se encuentran estos cannabinoides, especialmente receptores CB1 en neuronas GABAérgicas (Silins y col., 2014). Estudios experimentales y clínicos han evidenciado su potencial uso terapéutico en trastornos de dependencia a heroína, nicotina y alcohol; también se ha estudiado

en el tratamiento de recaída en el consumo de cocaína. La administración de cannabinoides antagonistas de los receptores CB1 han mostrado reducción en la intensidad del síndrome de abstinencia a la morfina e igualmente a la cocaína y, por último, en disminuir la autoadministración de sustancias como el alcohol y la nicotina, sin embargo faltan más estudios que apoyen estas hipótesis (Russo y Guy, 2006; Di Marzo, 2008; Beardsley y col., 2009).

Estudios en ratas muestran que el cannabidiol reduce el comportamiento de búsqueda bajo señales luminosas durante la abstinencia a la heroína (Wiedemann, 2010). Otros estudios en animales muestran reducción de los síntomas de abstinencia a cannabis a dosis bajas de agonistas CB1 como el Delta-9-THC (Crippa y col., 2013). Los estudios no son suficientes, ni concluyentes, hasta el momento son datos preliminares, y sólo se han considerado como tratamientos potenciales (Varvel y col., 2006; Morgan y col., 2013).

■ BIBLIOGRAFÍA

- Abel EL. (1980) Marihuana, the first twelve thousand years. Plenum Press.
- Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JO, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. (1995) Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *J Pain Symptom Manage.* 10: 89-97.
- Beardsley PM, Thomas BF, McMahon LR. (2009) Cannabinoid CB1 receptor antagonists as potential pharmacotherapies for drug abuse disorders. *Int Rev Psychiatry* 21:134-42.

- Ben Amar M. (2006) A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol.*; 105:1-25.
- Brailowsky S. (2002) Uso y abuso de drogas: marihuana. En: *Las sustancias de los sueños. Neuropsicofarmacología.* Editorial Fondo de Cultura Económica, México D.F, tercera edición, pp. 271-281.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. (2010) Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revisión. *J Allergy Clin Immunol.* 126: 466-476.
- Burns TL, Ineck JR. (2006) Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. *Ann Pharmacother.* 40: 251-260.
- Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG. (1980) The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *New Zealand Med J.* 91: 449-451.
- Crippa JS, Hallak JC, Machado-de-Sousa JP, Queiroz RC, et al. (2013) Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 38: 162-164.
- De Petrocellis L, Di Marzo V. (2009) An introduction to the endocannabinoid system: from the early to the latest concepts. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 23: 1-15.
- Di Marzo V, Melk D, Bisogno T, De Petrocellis L. (2000) Endocannabinoids: endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.*; 23: 14-20.
- Di Marzo V. (2008) CB1 receptor antagonism: biological basis for metabolic effects. *Drug Discov Today* 13: 1026-1041.
- Druker R. (2005) Regulación del apetito y control hormonal del peso corporal. En: *Fisiología Médica.* Editorial El Manual Moderno, México DF.
- Durán M, Laporte J, Capella, D. (2004) Novedades sobre las potencialidades terapéuticas del cannabis y el sistema cannabinoide. *Med Clin.* 122: 390-398.
- Escotado A. (2009) La antigüedad remota. En: *Historia elemental de las drogas.* Editorial Anagrama, Barcelona, España, cuarta edición, pp 15-22.
- Fernández-Ruiz J. (2012) Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: qué hay detrás. *Rev Neurol.* 54: 613-628.
- Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagah ET, O'Connell MJ, Schutt AJ, Schwartz NW. (1979) Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic for patients receiving cancer chemotherapy. *Ann Intern Med.* 91: 825-830.
- Gómez L. (1991) Las drogas naturales: Marihuana. En: *Cártel: historia de la droga.* Grupo Editorial Investigación y Concepto Ltda. 58-66.
- González de Pablo A, Martínez J. (1989) Las drogas en los mundos cristiano y árabes medioevales. *Jano Med Hum.* 36: 85-91.
- Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester MB, Dean J, Becky Furnas MS, William SD, Leigh SA, Dorr RT, Moon TE. (1979) Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *New Engl J Med.* 300: 1295-1297.
- Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares. *Enfermedad de Parkinson: Esperanza en la Investigación.* 2010.
- Iversen L. (2003) Cannabis and the brain. *Brain* 126: 1252-1270.
- Jankovic J, Shannon KM. (2008) Movement disorders. En: *Neurology in Clinical Practice.* 5a edición. Philadelphia, Pa: Butterworth-Heinemann Elsevier capítulo 75.
- Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, Gloss D. (2014) Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 82: 1556-1563.
- Lugogo N, Que LG, Fertel D, Kraft M. (2010) Asthma. En: *Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al., Eds. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders capítulo 38.
- Martínez L, Tacoronte JE, Nuñez Y, Montalbán M, Cabrera HR. (2007) Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. *Rev Cubana Farm.* 41(3).
- Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. (1980) Effect of marijuana on

- intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 87: 222-228.
- Merritt JC, Olsen JL, Armstrong JR, McKinnon SM. (1981) Topical delta-9-tetrahydrocannabinol in hypertensive and glaucoma. *J Pharm Pharmacol.* 33: 40-41.
- Mestre L, Correa F, Docagne F, Clemente D, Ortega-Gutiérrez S, Arévalo-Martín A,
- Molina-Holgado E, Borrell J, Guaza C. (2006) El sistema cannabinoide en situaciones de neuroinflamación: perspectivas terapéuticas en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 43: 541-548.
- Morgan CJ, Das RK, Joye A, Curran HV, Kamboj SK. (2013) Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: preliminary findings. *Addict Behav.* 38: 2433-2436.
- Oreja-Guevara C. (2012) Tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple: nuevas perspectivas con el uso de cannabinoides. *Rev Neurol.* 55: 421-430.
- Pagotto U, Marsicano G, Lutz B, Pasquali R. (2006) The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Rev.* 27: 73-100.
- Ramos JA, Fernández J. (2009) Posible utilidad terapéutica de los derivados del cannabis. En: *Drogodependencias: Farmacología, patología, psicología, legislación.* Editorial Panamericana, Madrid 345-358.
- Ramos JA, Fernández JJ. (2000) Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones* 12: 19-30.
- Regelson W, Butler JR, Schulz J, Kirk T, Peek L, Green ML, Zalis MO. (1976) Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. En: *The Pharmacology of Marijuana.* Raven Press, New York, 763-776.
- Russo E, Guy GW. (2006) A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Med Hypotheses* 66: 234-246.
- Silins E, Horwood LJ, Patton GC, Fergusson DM, Olsson CA, Hutchinson DM, Toumbourou JW, Degenhardt L, Swift W, Coffey C, Tait RJ, Letcher P, Copeland J, Mattick RP. (2014) Young adult sequelae of adolescent cannabis use: an integrative analysis. *Lancet Psychiatry* 1: 286-293.
- Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG. (1993) Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Ann Pharmacother.* 27: 827-831.
- Tacoronte Morales JE, Núñez Figueredo Y, Montalbán M, et al. (2008) Cannabinoides análogos y perspectivas terapéuticas II. *Rev Cubana Farm.* 42(3).
- Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. (1982) Cannabis and cancer chemotherapy. A comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer* 50: 636-645.
- Varvel SA, Wiley JL, Yang R, Bridgen DT, Long K, Lichtman AH, Martin BR. (2006) Interactions between THC and cannabidiol in mouse models of cannabinoid activity. *Psychopharmacology (Berl).* 186: 226-234.
- Wiedemann, C. (2010) Addiction: Cannabis against heroin? *Nature Reviews Neuroscience* 11: 3.

■ GLOSARIO

Nocicepción: La nocicepción es un proceso neuronal mediante el cual se codifican y procesan los estímulos potencialmente dañinos contra los tejidos. Se trata de una actividad aferente (sensitiva) del sistema nervioso central y periférico producida por la estimulación de unas terminaciones nerviosas libres especializadas llamadas nociceptores o "receptores del dolor" que sólo responde a los cambios por encima del umbral del sistema, ya sean de naturaleza química (por ejemplo, polvo de chile en los ojos), mecánica (por ejemplo, pellizcar, triturar) o térmica (calor y frío).

La nocicepción activa diversas respuestas autonómicas y también puede resultar en una experiencia subjetiva de dolor en seres que sienten. Las neuronas nociceptivas generan potenciales de acción en respuesta a estímulos intensos, y la frecuencia de disparo determina la intensidad del dolor.

Disquinesia: La disquinesia designa una actividad muscular anormal. Esta anomalía provoca movimientos involuntarios de la cabeza, de la cara y de la lengua pero también de los miembros y del tronco. Incluso puede afectar a la pared del corazón.