

Cannabinooides:

NEUROBIOLOGÍA

Y usos médicos

Uxmal
Rodríguez

Elisa
Carrillo

Enrique
Soto

La planta de marihuana, *Cannabis sativa*, ha sido utilizada por el hombre desde la antigüedad con varios fines: obtención de fibras textiles, propósitos curativos, recreativos, en la gastronomía, en lienzos para pintura al óleo (la palabra *canvas*, es decir, lienzo, deriva de *cannabis*, *oil on canvas*) entre otros.¹ Su cultivo es relativamente simple y constituye la planta con más alto potencial para la generación de biomasa en el planeta, por lo que su uso industrial es muy importante, aunque lamentablemente es desaprovechado ya que su cultivo está prohibido en prácticamente todos los países. Sus efectos biológicos se deben a un conjunto de compuestos presentes en la resina secretada por las hojas y brotes florecidos de la planta (Figura 1), la que produce cerca de cuatrocientos compuestos químicos, de los cuales unos sesenta se consideran dentro del grupo de los cannabinoides.² No se conoce bien la función de los cannabinoides en las plantas, aunque se ha propuesto que tienen un efecto protector contra los insectos. En animales, las principales acciones de los cannabinoides son sobre los sistemas cardiovascular, inmunológico y nervioso central (SNC). En el sistema cardiovascular producen disminución de la presión arterial debido a la vasodilatación, aumento subsecuente de la frecuencia cardíaca e hipotensión ortostática. En altas dosis, muy por arriba de las que se usan para consumo recreativo, producen una depresión significativa del sistema inmunológico. A nivel del SNC sus acciones se

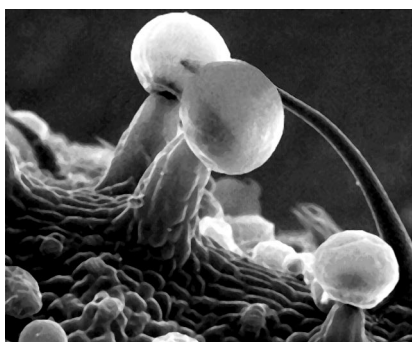


FIGURA 1. Microscopía electrónica de barrido de una glándula pedunculada de una hoja de la planta *Cannabis sativa*.

caracterizan principalmente por una importante reducción de la movilidad, disminución de la temperatura y analgesia, además de sus bien conocidos efectos de tipo cognitivo.¹

Los cannabinoides son sustancias que tienen una estructura carboxílica con veintiún carbonos y están formados por tres anillos, ciclohexano, tetrahidropirano y benceno (Figura 2). Los principales cannabinoides son el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC), el Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC), el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Otros cannabinoides presentes en la planta aparecen en cantidades diferentes según la variedad de *Cannabis*. El ácido cannabidiólico, que tiene actividad antibiótica, es un constituyente del cáñamo.³

En 1964 el grupo de Mechoulam, en Israel, encontró que el principal compuesto psicoactivo de la marihuana —y el de mayor potencia— es el Δ^9 -THC. Éste presenta propiedades hidrofóbicas, por lo que es muy soluble en lípidos. Esto hace que su distribución en el organismo y su eliminación presenten diferencias con respecto a lo descrito para otras drogas de abuso. El Δ^8 -THC tiene un perfil farmacológico muy parecido al del Δ^9 -THC, aunque sus efectos son más débiles; sólo aparece en algunas variedades de la planta y su concentración es pequeña en comparación con la del Δ^9 -THC.⁴

De manera análoga a lo sucedido con los opioides, en particular la morfina y sus derivados, donde su estudio llevó a proponer la existencia de receptores específicos para estas sustancias en el SNC —hecho que finalmente permitió identificar las encefalinas y endorfinas como ligandos endógenos de dichos receptores—,⁵ ocurrió que el estudio de los mecanismos de acción



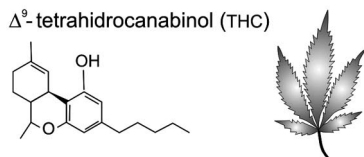
de los cannabinoides, en particular del Δ^9 -THC, llevó a pensar que en el cerebro realmente existían receptores para cannabinoides. Finalmente se demostró que éstos ejercen su efecto a través de receptores específicos de membrana y, en 1990, se clonó e identificó el primer receptor a cannabinoides en tejido nervioso, el cual se conoce como CB1 (*cannabinoid binding 1*).⁶ En 1993 se clonó, en células del sistema inmunológico, otro receptor a cannabinoides, el receptor CB2.⁷

En consonancia con la idea de que existían receptores a cannabinoides, en 1992 Devane y colaboradores reportaron a la etanolamida del ácido araquidónico como el primero de los endocannabinoides, los cuales son ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides (Figura 2).⁸ A esta sustancia, los investigadores que la descubrieron la denominaron “anandamida”, que deriva de una palabra en sánscrito, *ananda*, que quiere decir “el bienestar interior”, “la gloria”, “la bienaventuranza”. Posteriormente se encontraron otros ligandos endógenos de los receptores a cannabinoides, como el 2-araquidonil-glicerol, la palmitoiletanolamida y otros lípidos relacionados. Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal.

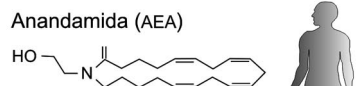
Cabe destacar que lípidos del tipo de los cannabinoides endógenos no son exclusivos del cerebro de los vertebrados superiores, y algunas plantas producen estas sustancias. De hecho, se discute si parte de los procesos que determinan el apetito peculiar que algunas personas tienen por el chocolate es debido a que el cacao contiene pequeñas concentraciones de anandamida y 2-araquidonil-glicina, por cierto, también presentes en muy bajas concentraciones en la leche materna.

Los cannabinoides endógenos se sintetizan a partir de la N-araquidonil-fosfatidil-etanolamina en la membrana celular, y son degradados aparentemente por hidrolasas de ácidos grasos (Figura 2). La síntesis de los cannabinoides es modulada por las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} aunque, a diferencia de otros neurotransmisores, los endocannabinoides no se almacenan en vesículas sinápticas, sino que se liberan directamente de la membrana celular. Se discute además,

Cannabinoides derivados de plantas



Cannabinoides endógenos



2-araquidonil-glicerol (2-AG)

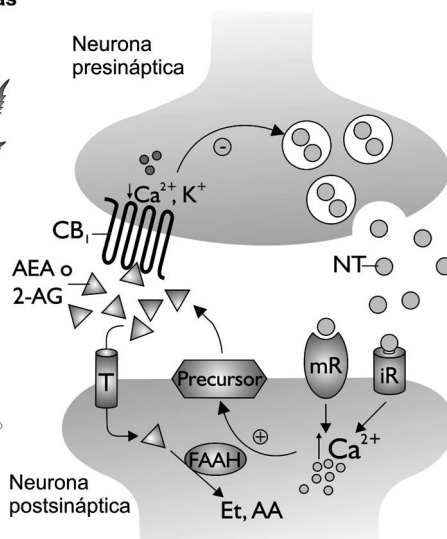
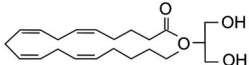


FIGURA 2. A la izquierda, la estructura del principal cannabinoide psicoactivo, el Δ^9 -tetrahidrocanabinol y la estructura de los principales cannabinoides endógenos: la anandamida (araquidonil-etanolamida) y el 2-araquidonil-glicerol. A la derecha, principales acciones de los cannabinoides a nivel neuronal. Los cannabinoides se sintetizan a partir de lípidos de membrana, se producen bajo demanda y no se almacenan en vesículas como ocurre con otros neurotransmisores. Los endocannabinoides se producen como consecuencia de aumentos en el Ca^{2+} intracelular e interactúan con receptores CB₁ ubicados en las neuronas presinápticas, modulando la liberación del neurotransmisor (NT). Éste activa a receptores ionotrópicos (iR) y/o metabotrópicos (mR). Los endocannabinoides son removidos del espacio sináptico por un transportador específico (T); ya en el citoplasma, son degradados por la hidrolasa de la amida de ácidos grasos (FAAH) a etanolamina (Et) y ácido araquidónico (AA). (Modificado de Guzmán, 2003.)

aunque no se ha corroborado de forma definitiva la existencia de un mecanismo de transporte específico que pudiera permitir a las neuronas transportar los endocannabinoides.⁹

En conjunto, estos resultados han llevado a postular que en el cerebro de los mamíferos superiores existe un sistema endocannabinérgico que participa en la transmisión de información en el sistema nervioso central. Se han descrito receptores específicos, ligandos endógenos, los mecanismos de síntesis de dichos ligandos, así como de la eliminación y recaptura de éstos a nivel sináptico.

RECEPTORES A CANNABINOIDES

Hasta el momento se han identificado dos tipos de receptores para cannabinoides: los receptores CB₁ y CB₂, ambos pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G, caracterizados por tener siete dominios transmembrana (Figura 3). El receptor CB₁ se localiza fundamentalmente en el sistema nervioso central; el receptor CB₂, en el bazo, amígdalas y células del sistema inmunológico. Entre ambos receptores, CB₁ y CB₂, hay una homología de alrededor del 48%.¹⁰ Existen evidencias que sugieren la existencia de un subtipo de receptor a cannabinoides que, se ha propuesto, es una

variante por empalmes alternativos (*alternative splicing*) del receptor CB₁. En el humano y en la rata, este receptor tiene 61 aminoácidos menos en el extremo amino terminal que el CB₁, y de acuerdo con ello se nombraría CB_{1b}.¹¹ En ratones en los que por medio de biología molecular se elimina la expresión de los genes que codifican para el receptor CB₁ (ratones *knock-out* CB₁ -/-), se ha estudiado el efecto que tienen los agonistas y antagonistas de estos receptores midiendo la activación de proteínas G. La anandamida y el agonista a cannabinoides Win 55212-2 demostraron tener actividad en estos ratones.¹² Estos resultados refuerzan la idea de la existencia de un subtipo de receptor CB₁. Sin embargo, hay también evidencias que sugieren la expresión de receptores a cannabinoides distintos de CB₁/CB_{1b} y CB₂ en las células gliales de la corteza cerebral en la rata.¹³

El receptor CB₁ es muy abundante en el sistema nervioso central, pero no está distribuido de manera homogénea ya que se expresa principalmente en la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado-putamen, sustancia *nigra pars reticulata*, globo pálido y cerebelo. Además, se encuentra en bajos niveles en los centros respiratorios del tallo cerebral y también se expresa en

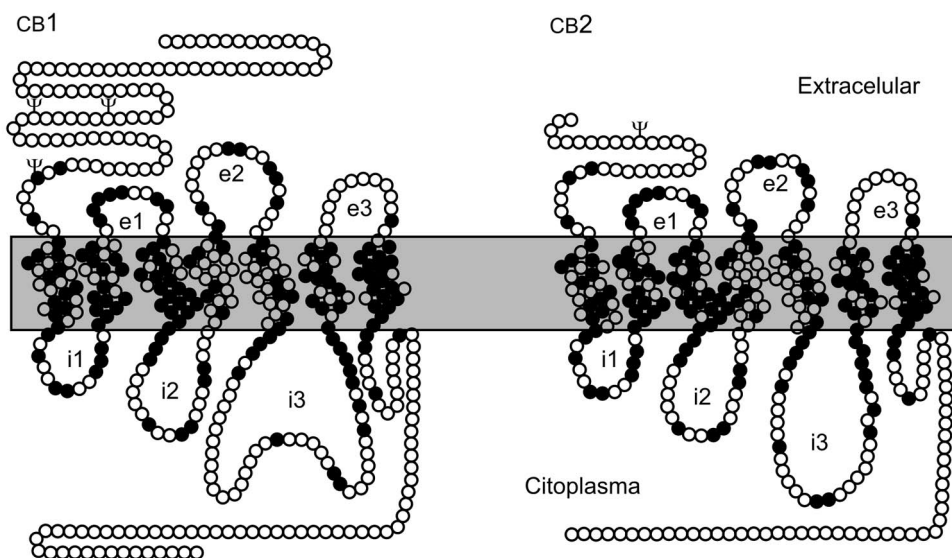


FIGURA 3. Representación esquemática de los receptores CB1 y CB2. Los receptores tienen siete segmentos transmembranales. ● Aminoácidos comunes a los dos receptores; ○ aminoácidos diferentes; Ψ sitios consenso de glicosilación. e1, e2, e3 son asas extracelulares; i1, i2, i3 son asas intracelulares.

las células gliales. Fuera del SNC el receptor CB1 se ha detectado en el bazo y, curiosamente, también en los testículos.¹⁰ Cabe destacar que los receptores CB1 son los más abundantes de todos los receptores acoplados a proteínas G en el cerebro, hecho que indica un papel funcional altamente relevante en una gran diversidad de circuitos y sistemas neuronales.¹⁴

El receptor CB2 se encuentra fundamentalmente en células del sistema inmunológico y, en menor grado, en nódulos linfáticos y en el bazo.¹⁰ En el SNC se expresa principalmente en las células gliales y su expresión en neuronas es mínima, por lo que el papel funcional de los receptores tipo CB2 en el SNC parece limitado a la modulación de las respuestas inmunológicas.

La unión de los cannabinoides a sus receptores desencadena una cascada de segundos mensajeros. Inicialmente activan una proteína G que, a través de la subunidad α , modula la actividad de la adenilato ciclasa, la cual, a su vez, regula los niveles de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que modula la actividad de la proteína cinasa A (PKA).¹⁰ Finalmente, la activación de cinasas lleva a la fosforilación de diversas proteínas, incluyendo canales iónicos, proteínas de vesículas sinápticas, proteínas que regulan la transcripción genética y enzimas. Se ha demostrado que los cannabinoides inhiben canales de calcio dependientes de voltaje tipo N, P, Q y L, y que pueden también activar o inhibir co-

rrientes de potasio. El efecto combinado sobre estos dos tipos de canales parece la base de la inhibición que los cannabinoides ejercen en la liberación de otros neurotransmisores.¹⁵

Otros efectos que pueden producir los cannabinoides son el aumento de la producción de óxido nítrico (NO) y la activación de la proteína cinasa C (PKC); también hay reportes que indican la activación de la cinasa activada por mitógenos, la proteína cinasa B, fosfolipasas y el aumento de los niveles de calcio a expensas de los compartimentos intracelulares.¹⁰

Por ejemplo, se ha demostrado que en el hipocampo la producción de endocannabinoides y su unión a receptores tipo CB1 funciona como un mecanismo de neurotransmisión retrógrada que media la inhibición de la liberación de ácido gamma amino butírico (GABA, principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC). De hecho, se ha establecido la posibilidad de que dicha función como neurotransmisor retrógrado tenga un papel importante en el desarrollo de la potenciación de larga duración que, a nivel celular, constituye un elemento fundamental en los procesos de aprendizaje.⁹

En suma, tenemos compuestos de origen vegetal como el Δ^9 -THC, Δ^8 -THC y cannabidiol, y compuestos de origen endógeno en organismos animales, como la anandamida y el 2-araquidonil-glicerol, todos ellos con acción sobre los receptores a cannabinoides. A ellos se agrega una serie importante de compuestos de origen sintético como el Win 55212-2 (derivado de aminoal-



quilindoles) y el SR141716A (rimonabant) entre muchos otros, todos, naturales y sintéticos, con potenciales usos médicos y que constituyen una fuente importante de investigación en busca de nuevos fármacos.¹⁶

CANNABINOIDES Y NOCICEPCIÓN

La nocicepción es una modalidad sensorial somática que tiene una importante función protectora, ya que focaliza la atención en un estímulo nocivo que amenaza la integridad del organismo y que debe, por ende, ser evitado. La capacidad para responder a estímulos nocivos es una característica básica de todos los organismos de la escala filogenética, desde los unicelulares hasta los mamíferos. Por ejemplo, en anélidos existe un grupo celular (células N) considerado como nociceptor; los pulpos tienen vías nerviosas que conducen información nociceptiva. En otros *phyla* (platelmintos, artrópodos, moluscos) se han descrito conductas que pueden considerarse antinociceptivas.¹⁷ En algunos moluscos se ha encontrado que los opioides modulan la respuesta ante estímulos térmicos nociceptivos así como la actividad de algunos grupos neuronales.¹⁸ Los mecanismos más complejos de respuesta a los estímulos dolorosos se encuentran en los vertebrados, sobre todo en los mamíferos, en los cuales procesos antialgésicos sumamente complejos producen un control fino de la aferencia nociceptiva. En este sentido, el sistema cannabinérgico parece tener un papel importante, ya que cannabinoides endógenos y sintéticos producen analgesia. Agonistas CB1 aplicados localmente disminuyen la nocicepción ejerciendo su acción de manera periférica.¹⁹ También se produce analgesia al microinyectar cannabinoides intracerebralmente en la zona gris periacueductal y en la región rostral ventromedial del bulbo. Esto plantea la posibilidad de que los cannabinoides tengan una acción a nivel central en las zonas donde ejercen su acción analgésica los opioides.²⁰ De hecho, se han localizado receptores tipo CB1 en áreas del cerebro que procesan información nociceptiva.¹⁶ Todo esto ha llevado a proponer un sistema analgésico cannabinérgico similar al opioide y que podría actuar de forma sinérgica o alternativa al mediado por encefalinas.⁵

USOS MÉDICOS DE LOS CANNABINOIDES

Un campo sumamente activo de investigación relacionado con los cannabinoides tiene que ver con su uso potencial en medicina. El hecho de que hoy se discuta seriamente en varios países la legalización de la marihuana para el tratamiento de las náuseas y el vómito en pacientes bajo tratamiento antineoplásico, para prevenir la pérdida de peso en pacientes con SIDA, o para aliviar la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple, constituye un aliciente para que diversas compañías farmacéuticas dediquen un esfuerzo a la búsqueda de derivados activos de los ligandos cerebrales de los receptores a cannabinoides. Actualmente están disponibles el dronabinol y la nabilona como cannabinoides para uso clínico, pero existen pocos estudios acerca de su efectividad real. La idea detrás de los estudios que pretenden desarrollar nuevos fármacos, es disociar los diversos efectos de la molécula original. Por ejemplo, resulta atractivo obtener un fármaco que mantenga el poder antiemético de la marihuana, sin producir efectos de tipo psicológico, o lograr un derivado susceptible de consumo oral, ya que en individuos sin experiencia previa en su uso y sin experiencia en el fumar, la marihuana como tal resulta inútil, ya que amén del rechazo que causa por los efectos psicológicos, está el daño pulmonar secundario al hecho de fumar. Como resultado de estas investigaciones se tienen ya algunos derivados químicos sintéticos de los cannabinoides con mayor potencia que el Δ^9 -THC y que además constituyen, para bien o para mal, una fuente potencial de compuestos de uso recreativo.

Los cannabinoides se han utilizado con múltiples indicaciones, incluyendo el tratamiento de las náuseas y el vómito, la anorexia, el dolor, alteraciones del movimiento, epilepsia, glaucoma, espasticidad muscular, asma, insomnio y como inmunosupresores (Tabla I).²¹ Por el momento, las aplicaciones clínicas más prometedoras parecen ser el alivio de las náuseas y la estimulación del apetito. En relación con el efecto inmunosupresor, se ha propuesto que los cannabinoides pudieran ofrecer una alternativa terapéutica (quizá la única) en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Recientemente se ha reportado que análogos sintéticos de los cannabinoides

Emesis asociada a quimioterapia	Dronabinol (EE.UU.) y nabilona (Reino Unido) están autorizados como terapia auxiliar.
Anorexia en pacientes con VIH	El Dronabinol está autorizado como terapia auxiliar.
Esclerosis múltiple y espasticidad muscular	En dos estudios controlados con THC, otro con nabilona y en otro con <i>Cannabis</i> fumada, realizados en pacientes con esclerosis múltiple, se han observado mejorías en cuanto a la espasticidad y temblor.
Enfermedad de Parkinson y alteraciones del movimiento	En un estudio realizado sobre un escaso número de pacientes con enfermedad de Parkinson, el <i>Cannabis</i> fue poco eficaz para disminuir el temblor. En otros dos estudios el cannabidiol fue moderadamente eficaz para controlar las alteraciones de movimiento distónico.
Dolor	Algunos estudios muestran una eficacia del THC similar a la codeína.
Traumatismo encefálico	El dexabinol ha resultado favorable para disminuir la presión intracraneal en pacientes con trauma e isquemia cerebral, en estudios clínicos en fase I.
Síndrome de Tourette	Algunos de pacientes asocian el fumar <i>Cannabis</i> con la disminución de tics motores y vocales. Este efecto también se observó en un estudio abierto realizado con THC.
Glaucoma	Se ha observado que fumar <i>Cannabis</i> reduce la presión intraocular alrededor de un 45%.
Antineoplásico	Se ha reportado un importante potencial de cannabinoides para inhibir el crecimiento de células tumorales tanto en cultivo como en modelos animales. En España se ha aprobado el uso de cannabinoides en pacientes con tumores cerebrales del tipo glioblastoma multiforme.

TABLA I. Usos terapéuticos del cannabis y derivados. (Modificado de CADIME, 2002.)

reducen la inflamación cerebral y previenen el deterioro mental en estos pacientes. Por otra parte, se ha demostrado que los receptores CB1 y CB2 están significativamente disminuidos en la microglía (tejido con funciones inmunológicas en el sistema nervioso central) del cerebro de pacientes con Alzheimer, lo que podría ser uno de los factores que promueven un proceso inflamatorio en el sistema nervioso de estos pacientes. Experimentos en ratas en que se ha inyectado la proteína amiloide (típica de las placas amiloides de los pacientes con Alzheimer), demuestran que la administración de cannabinoides previene la activación del tejido inmunológico (microglía) en el SNC con la consecuente reducción en los procesos inflamatorios y en el deterioro en la ejecución de tareas de discriminación.²² Por otra parte, se ha descrito también un importante potencial antineoplásico de los cannabinoides, hecho que ha creado otro foco de interés por estos fármacos.²³ Estos resultados han determinado que los cannabinoides aparezcan hoy como uno de los campos de investigación con mayor potencial de expansión a futuro.

Es importante destacar que el consumo de la marihuana o sus derivados no está exento de efectos secundarios. Se han reportado de forma sistemática casos de episodios psicóticos agudos en individuos sanos que consumen marihuana. Por ejemplo, en Pakistán y en la India, donde la marihuana se consume de forma ritual en

una bebida con nueces y leche, se ha reportado que frecuentemente se presentan manifestaciones psicóticas caracterizadas por megalomanía, excitación incontrolable, hostilidad, falta de cooperatividad, conducta alucinatoria y alteraciones del contenido del pensamiento. En adolescentes, el uso de *Cannabis sativa* se asocia con un incremento de dos a tres veces en la probabilidad de desarrollar esquizofrenia.²⁴ Se estima que una de cada 10 personas que usan marihuana experimentan eventualmente síntomas psicóticos (oír voces, convencimiento de que alguien les quiere dañar o de que son perseguidas). Recientemente, en estudios bien controlados en sujetos que consumen *Cannabis* de forma regular, se han reportado casos de síntomas psicóticos que incluyen también despersonalización, sentimientos paranoides y desrealización.²⁴ Estos reportes merecen atención especial e implican una limitación importante en los potenciales usos médicos de los cannabinoides, ya que es evidente que en algunos pacientes el daño que producen podría ser mayor que el beneficio. De ahí la importancia de desarrollar fármacos en que pudieran disociarse las diferentes acciones de los cannabinoides y reducir al mínimo sus efectos psicoactivos. Adicionalmente, estos estudios sobre eventuales alteraciones psíquicas en usuarios de la marihuana demuestran que su consumo con fines recreativos no es totalmente inocuo, y debe desaconsejarse su uso cotidiano, especialmente en sujetos con antecedentes de tipo esquizoide. Esto por ningún motivo debe entenderse como que los



autores tenemos una posición favorable a la prohibición existente sobre la marihuana para usos recreativos. Como todas las prohibiciones, ésta parte de un principio equivocado e impone una limitante a la libertad humana de elegir lo que más conviene a cada individuo en su circunstancia y de acuerdo a su experiencia individual.

B I B L I O G R A F Í A

- ¹Iversen L. *The science of marijuana*. Oxford University Press (2000).
- ²Dewey WL. Cannabinoid Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 38 (1986) 151-178.
- ³Turner CE, Elsohly MA, Boeren EG. Constituent of *Cannabis sativa* L. A review of the natural constituent. *J. Nat. Prod.* 43 (1989) 169-234.
- ⁴Mechoulam R, Devane WA, Glaser R. *Cannabinoid geometry and biological activity in marijuana/Cannabinoids: neurobiology and neurophysiology* (Murphy L, Bartke A. eds.), CRC Press, Boca Raton, FL (1992) 1-33.
- ⁵Véase en este mismo número de *Elementos*: Vega R. Opioides: neurobiología, usos médicos y adicción, 11-23.
- ⁶Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 346 (1990) 561-564.
- ⁷Munro S, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature* 365 (1993) 614-618.
- ⁸Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Madelbound A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of the brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258 (1992) 1946-1949.
- ⁹Piomelli D. The molecular logic of endocannabinoid signalling. *Nature Revs.* 4 (2003) 873-884.
- ¹⁰Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, Felser CC, Herkenham M, Mackie K, Martin BR, Mechoulam R, Pertwee RG. International union of pharmacology, XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol. Rev.* 54 (2002) 161-202.
- ¹¹Shire D, Carillon C, Kaghad M, Calandra B, Rinaldi Carmona M, Le Fur G, Caput D, Ferrara P. An amino-terminal variant of the central cannabinoid receptor resulting from alternative splicing. *J. Biol. Chem.* 270 (1995) 3726-3731
- ¹²Breivogel CS, Griffin G, Di Marzo V, Martin BR. Evidence for a new G protein-coupled cannabinoid receptor in mouse brain. *Mol. Pharmacol.* 60 (2001) 155-163.
- ¹³Berrendero F, García Gil L, Hernández ML, Cebeira M, de Miguel R, Ramos I, Fernández Ruiz JJ. Localization of mRNA expression and activation of signal transduction mechanisms for cannabinoid receptor in rat brain during fetal development. *Development* 125 (1998) 3179-3188.
- ¹⁴Di Marzo V, Matias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nature Nsci.* 8 (2005) 585-589.
- ¹⁵Ameri A. The effects of cannabinoids on the brain. *Progress in neurobiology* 58 (1999) 315-348.
- ¹⁶Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog. Neurobiol.* 63 (2001) 569-611.
- ¹⁷León Olea M. Evolución filogenética del dolor. *Elementos* 46 (2002) 19-23.
- ¹⁸León Olea M, Miller Pérez C, Cruz R, Antón B, Vega R y Soto E. Immunohistochemical localization and electrophysiological action of nociceptin/orphanin-FQ in the snail (*Helix aspersa*) neurons. *Neuroscience letters* 316 (2001) 141-144.
- ¹⁹Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Pomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 394 (1998) 277-281.
- ²⁰Meng ID, Manning BH, Martin WJ, Fields HL. An analgesic circuit activated by cannabinoids. *Nature* 395 (1998) 381-383.
- ²¹CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Derivados del cannabis: papel en terapéutica. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 9 (2002) 401-404.
- ²²Ramírez B, Blázquez C, Gómez del Pulgar T, Guzmán M, de Ceballos ML. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *J. Neuroscience* 25 (2005) 1904-1913.
- ²³Guzman M. Cannabinoids: potential anticancer agents. *Nature Revs. Cancer* 3 (2003) 745-755.
- ²⁴Farvat B, Ménétrey A, Augsburger M, Rothuizen LE, Appenzeller M, Bucclin T, Pin M, Mangin P, Giroud C. Two cases of "cannabis acute psychosis" following the administration of oral cannabis. *BMC Psychiatry* 5 (2005) 17.

Uxmal Rodríguez, Elisa Carrillo, Enrique Soto,
Instituto de Fisiología de la BUAP.
uxmalr@yahoo.com.mx

