

Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena. IX. (2a. Parte). Cannabinoides (Tetrahidrocannabinoles). Su presencia en *Cannabis sativa* L. (Cannabináceas)

Eloy L. MANDRILE y Graciela BONGIORNO de PFIRTER
*Laboratorio de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
calle 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina*

RESUMEN. En la primera parte de esta revisión sobre *Cannabis sativa* L. se incluyeron aspectos botánicos de la especie y sus principales componentes químicos, con especial referencia a los cannabinoides (composición química y biosíntesis). En este segundo aporte se considera el efecto de estas sustancias sobre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema cardiovascular. También se ha incorporado la información existente sobre Farmacocinética, metabolismo, dosis, toxicidad y terapéutica de los cannabinoides.

SUMMARY. "Natural Active Principles with Hallucinogen Action. IX. (2nd. part). Cannabinoids (Tetrahydrocannabinols). Its Presence in *Cannabis sativa* L. (Cannabinaceas)". In the first part of the present review on *Cannabis sativa* L. botanical and chemical aspects were considered, including chemistry and biosynthesis of cannabinoids. The second contribution to the knowledge of these substances involves their effects on nervous, endocrinous and cardiovascular systems, so as up to date information about pharmacokinetics, metabolism, dose, toxicity, and therapeutical applications.

Las propiedades farmacológicas del "cáñamo indiano" (*Cannabis sativa* L.) reconocen dos tiempos en los trabajos emprendidos: el primero, en el cual se utilizó la resina y sus diversos preparados, y el del último decenio, en el que se aislan, sintetizan y ensayan los tetrahidrocannabinoles¹⁻²⁰.

ENSAYOS FARMACOLOGICOS EN ANIMALES 21-6

El estudio en animales de laboratorio tuvo que afrontar problemas muy complejos, incluida la identificación de los principios activos. Hasta el aislamiento de los tetrahidrocannabinoles (THC) se trabajó con la resina, químicamente heterogénea y altamente insoluble en agua, difícil de manipular y de administrar.

PALABRAS CLAVE: Alucinógenos; *Cannabis sativa*; Cannabinoides; Tetrahidrocannabinoles

KEY WORDS: Hallucinogens; *Cannabis sativa*; Cannabinoids; Tetrahydrocannabinoids

Los efectos farmacológicos más importantes de la marihuana en animales se manifiestan sobre el sistema nervioso central. Los síntomas de la acción tóxica que se observan con mayor frecuencia son: vómitos, diarrea, temblores e incoordinación muscular. Se citan también fenómenos de hipoglucemia, reducción de la temperatura corporal, taquicardia, depresión de la respiración, aumento de la micción, congestión conjuntival y vascular.

Para las preparaciones con la droga cruda fue complicado establecer dosis letales. En el perro se han probado grandes dosis sin ocasionarle la muerte y en gatos se indica que la dosis letal es de 10 g/k, efectuándose también ensayos en ratas y ratones; la extrapolación de estas dosis al hombre alcanzaría casi al kilogramo, pero esto debe ser tomado con precaución por las razones apuntadas más arriba.

En los perros, los extractos inducen a un estado peculiar de somnolencia, hecho que para algunos farmacólogos sería similar a las fases últimas de la intoxicación en humanos. En cambio, en ratas y ratones no modifica el comportamiento ni influye en el conocimiento simple de estos animales, si bien en ratas disminuye la agresividad producida por el aislamiento.

La administración consecutiva en los animales no induce tolerancia ni dependencia y su supresión no manifiesta una sintomatología particular.

Las alteraciones de la percepción del tiempo, del espacio y de los estímulos auditivos, que representan las manifestaciones más notables en humanos, son muy difíciles de detectar en los animales de laboratorio. Pero además existen variaciones amplias, no sólo de una especie a otra, sino también de un individuo a otro, dentro de la misma especie: los conejos reaccionan en forma disímil a los perros y, lo que es más llamativo, responden entre sí de manera bien opuesta.

Como consecuencia de estas discordancias, las experiencias tienen una validez dudosa. Esto llevó al abandono temporario de ensayos sobre animales, pero con la obtención de los THC se vuelve a ellos con resultados farmacocinéticos de gran interés, especialmente en lo referente a la clarificación del metabolismo y caracterización de metabolitos, ya que las actuales técnicas analíticas (en especial la HPLC) permiten también efectuar seguimientos, dosajes y controles con mayor exactitud y rapidez.

FARMACOLOGIA HUMANA 27-34

Una de las curiosas particularidades de la intoxicación causada por esta droga en el hombre es la falta de una semiología con signos y síntomas definidos. Sólo tres efectos se han señalado invariablemente en humanos y sin controversia: la congestión conjuntival, la taquicardia y la sequedad de la mucosa bucal, signos que se observan en todos los casos.

La droga induce numerosas manifestaciones, no reproducibles fácilmente en el laboratorio, pero sin embargo las investigaciones psicofarmacológicas han permitido apreciar la enorme diferencia entre los efectos subjetivos y los objetivos de las funciones mentales.

En EE.UU. el programa nacional de investigación de la marihuana (ampliamente apoyado por el National Institute of Mental Health, Division of Narcotic Ad-

diction and Drug Abuse y luego por el National Institute of Drug Abuse) acompañó el progreso de la investigación científica, que ha sido lento y ponderado. Actualmente una explosión de datos experimentales en animales y hombres ha clarificado muchas preguntas sobre el metabolismo de la droga, así como sus efectos en la conducta bajo condiciones de administración crónica y aguda.

Periódicamente se suscitan controversias en cuestiones tales como efectos orgánicos atribuidos al uso crónico (función sexual después del uso agudo y crónico), acciones sobre los sistemas inmunológicos de los adictos a la marihuana, efectos sobre la conducta como objetivo motivacional y otros aspectos de la función psíquica. Después de más de dos décadas de observaciones, parece claro que las oscilaciones de la controversia sobre los efectos de la marihuana tiene mucho que ver con el manejo de informaciones preliminares o incompletas requeridas a médicos clínicos y asistenciales.

EFFECTOS SOBRE EL COMPORTAMIENTO ³⁵⁻⁴⁰

Individuos que consumen la droga manifiestan y experimentan cambios notables en el conciente y en las funciones mentales. En general los sujetos informan de una mejora en la percepción de las sensaciones, incremento en la imaginación, alteraciones en la percepción del tiempo y del espacio, comprensión, memoria, emoción e identidad. Entre los efectos emocionales se incluyeron euforia, relajación, desinhibición y sentimientos de bienestar. El fenómeno psicotomimético ha sido descrito con dosis mayores de marihuana y de THC.

Las experiencias psicotomiméticas incluyen distorsión oscilatoria de la imagen corporal, despersonalización, distorsiones visuales, sinestesias, fantasías parecidas a los sueños y reacciones paranoicas. Pueden acompañar a este fenómeno una marcada ansiedad y pánico. El sentido alterado del tiempo es uno de los constantes y marcados efectos perceptivos de la marihuana y del THC. Los adictos informan que se produce una aceleración del tiempo subjetivo, de forma que el mismo parece estar pasando lentamente.

La autoadministración de productos naturales que modifican el estado de ánimo es al menos tan antigua como la historia de la marihuana. Sus efectos fueron expresados por consumidores, adictos, a veces por escritores o poetas —que han descrito vívidamente los aspectos más sutiles y curiosos— y farmacólogos, con sus categóricas decisiones experimentales, pero igualmente resulta dificultoso asignar a la marihuana una categoría farmacológica y precisar sus acciones. Podría considerársela como un psicotomimético (alteraciones mentales, emocionales y del comportamiento semejantes a sicosis), por lo que resulta posible reunir en fases, como se hace con el alcoholismo, sus efectos más significativos.

- Fase I.* Excitación, hipersensibilidad y euforia. Sensación de bienestar, alegría íntima comunicativa, juicio normal.
- Fase II.* Hiperestesis sensorial (mayor percepción del sonido), sentimentalismo e hilaridad (elación), ansiedad y agresividad (tendencia al melodrama). La noción del tiempo y el espacio se anulan (“viaje”).
- Fase III.* Desorganización de la personalidad acompañada de alucinaciones (falsas impresiones sensoriales). Sueño. Hay dependencia psíquica y cierta dependencia física, subordinada a altas dosis de THC.

Tolerancia 42-9

Los efectos que produce la administración de dosis crecientes de THC pueden llegar a ser similares, al no mostrar diferencias conductuales mensurables, hecho que podría ser atribuido al desarrollo de tolerancia.

Se ha demostrado en varias especies que la tolerancia se manifiesta en comportamiento aprendidos y no aprendidos; así, el comportamiento de evitación de ingesta depende de la dosis y de la duración de la acción.

Se han propuesto modelos de comportamiento para estudiar la tolerancia a la marihuana, que coinciden con muchos de los hallazgos observados en animales y seres humanos que reciben creciente administración de *Cannabis*.

En esencia, el comportamiento que ha sido repetidamente manifestado se producirá más rápido bajo condiciones de administración crónica de *Cannabis*.

También la conformidad del comportamiento puede explicar ciertos aspectos de la tolerancia, pero es más probable que la tolerancia tenga un mecanismo propio. La presencia de receptores, no totalmente clarificado, establece la posibilidad de generación de tolerancia. El aumento del número de receptores generaría una mayor admisión de droga y efectos semejantes.

Si bien es cierto que el aumento de la tolerancia a la acción de la droga no es una condición necesaria para el establecimiento de la dependencia, es común que ésta se acompañe de una mayor tolerancia.

Para la psicofarmacología la tolerancia conductual está comprobada; en cambio la tolerancia de carácter metabólico y tisular tiene experiencias recientes con THC marcado, que la aproximan a su confirmación.

Dependencia 50-69

Es frecuente la afirmación de que no existen evidencias que la marihuana ocasione dependencia o síndrome de privación.

La farmacología se limita a la recopilación de experiencias y es difícil sacar conclusiones categóricas de sus revisiones, reincidiendo entonces en preconceptos.

La demostración de signos fisiológicos y síntomas de abstinencia después de 11 a 16 días del suministro de altas dosis (210 mg/día de THC), dentro de las 6 hs siguientes a la retirada súbita, produjo un incremento de la actividad, irritabilidad, insomnio e inquietud. Algunos sujetos informaron sofocación, sudoración, rinorrea, evacuaciones diarreicas, hipo y anorexia. La máxima intensidad de los síntomas se produjo entre las 24 y las 36 horas y disminuyó en el cuarto día de ausencia de droga. Esto ha sido corroborado en el uso de la droga como antiemética; su retiro provoca síndrome de abstinencia.

Sin embargo, también se han descrito síntomas y signos de abstinencia con la cesación súbita de antidepresivos tricíclicos y tranquilizantes mayores. A esto no se le llama normalmente dependencia física, ya que no está asociado con un urgente deseo de tomar la droga con el fin de evitar o mejorar los síntomas de abstinencia.

Está aún por demostrarse si el síndrome de abstinencia está asociado con un deseo urgente de marihuana o THC. La excreción relativamente lenta del THC puede ayudar a enmascarar los efectos de la supresión súbita de la droga.

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ⁷⁰

El SNC constituye la estructura más compleja del organismo animal, y por este motivo la sistematización de acciones que provoca el *Cannabis* es complicada.

En general los efectos que se traducen en cambios de la actividad motora, alteraciones neurovegetativas, sensibilidad y aún en algunos aspectos de la conducta, como el aprendizaje y la agresividad, pueden reproducirse en animales de experimentación y por consiguiente han sido objeto de estudios de laboratorio. En cambio, los que consisten en alteraciones de la esfera psíquica, como la actividad mental, las sensaciones, la percepción, el estado de ánimo y la emotividad sólo pueden reconocerse en el hombre. El hecho de ser manifestaciones de carácter subjetivo constituye una dificultad para el estudio de los mecanismos implicados en esta clase de acciones.

Los resultados por administración de *Cannabis* o THC sobre el SNC pueden ser la consecuencia de la acción directa que ejercen en las neuronas o sinapsis de este sistema, o bien pueden corresponder a acciones en la periferia que interfieren indirectamente en la acción central o en sus manifestaciones.

Neuroquímica

Para el sistema neuroquímico y los cannabinoides anotaremos sólo las conclusiones más relevantes:

a) Sistema de las aminas biógenas ⁷¹⁻⁹⁶

Los cannabinoides incrementan la síntesis de las catecolaminas, que tienen su origen en la descarboxilación de la tirosina y alteraciones ulteriores y constituyen los transmisores químicos de las terminaciones adrenérgicas, hormonas de la médula suprarrenal y también transmisores en sinapsis centrales. Si bien los cannabinoides aumentan la síntesis de catecolaminas, producen relativos efectos en el sistema central de las aminas biógenas.

b) Sistema colinérgico ⁹⁷⁻¹⁰⁰

Está claro que el hipocampo es el área más sensible a los cannabinoides, en el que inducen cambios en el sistema colinérgico.

El efecto más pronunciado es la caída en la biosíntesis de acetilcolina y también es afectada su liberación. Esto está asociado con la actividad psicotomimética y correlacionado con la depresión del SNC.

Temperatura corporal ¹⁰¹⁻⁵

El THC actúa como depresor del SNC y ocasiona hipotermia en distintas especies animales. Numerosas experiencias tratan de interpretar el mecanismo que afecta el funcionamiento del centro termorregulador en la región hipotalámica.

El descenso de la temperatura aparece como consecuencia de dosis de 1 a 10 mg/kg en el ratón, acompañado de disminución de la actividad espontánea, hipersensibilidad a los estímulos táctiles y auditivos y ataxia; luego de dosis de 200 a 500 mg/kg fueron observadas hipotermia pronunciada, sedación y una marcada disminución de la actividad espontánea y reactividad.

Las dosis bajas de THC fueron asociadas con una disminución de la noradrenalina del cerebro, mientras que dosis más altas fueron ligadas a un incremento de la noradrenalina cerebral.

Las concentraciones de serotonina en sangre se incrementaron después de la administración de THC, en forma dependiente de la dosis.

Recordemos que la 5 OH-triptamina produce efectos sobre los aparatos digestivo, respiratorio y circulatorio. Sobre este último se traduce en la vasodilatación del territorio muscular que contribuiría a la hipotermia. La duración de los efectos sobre la termorregulación en la actividad espontánea se correlacionaron así con los cambios en las aminas cerebrales. Esta hipotermia es menos acentuada en el hombre.

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA ENDOCRINO 106-8

El efecto sobre las glándulas endocrinas es significativo y se puede detectar en los niveles de varias hormonas. Es un potente estimulador de secreción de ACTH. Sobre tiroides, la inyección intraperitoneal (3 mg/kg) reduce en un 90% el nivel de tirotrófina; el efecto alcanza el pico máximo a la hora de administración.

Tanto triiodotironina como tiroxina bajan, detectándose sus menores niveles a las 6 hs de la inyección.

La prolactina evidencia un rápido incremento luego de la inyección de THC. Sin embargo la administración crónica baja los niveles de prolactina en plasma, tratándose de un efecto bifásico: incremento inicial y luego supresión del nivel plasmático.

Hormonas sexuales 109-14

Ligado con el tema de la agresividad y de la sexualidad, está el efecto del *Cannabis* sobre las hormonas sexuales.

Los informes iniciales señalaban una depresión de los niveles plasmáticos de testosterona en los fumadores crónicos, pero otras comunicaciones posteriores señalaron que no se pueden demostrar cambios significativos.

Ahora, con dosajes y comparación de ciertas características fisicoquímicas de receptores citoplasmáticos de hormonas esteroides sexuales y de la proteína testicular ligadora de andrógenos (ABP), se concluye que el mecanismo es complejo pero que los niveles de testosterona son significativamente más bajos en individuos con un historial de uso frecuente de marihuana.

Presentan primero una caída significativa en la hormona luteinizante (LH), seguida a continuación por un descenso de la testosterona y de la hormona folículo-estimulante (FSH).

Finalmente, a pesar de los persistentes informes anecdóticos referentes a un aumento de la actividad sexual relacionada con el uso del *Cannabis* y de una disfunción sexual asociada, en referencias de este tipo no hay datos de los efectos de la marihuana sobre la función sexual, excitación sexual o receptividad.

El adelanto en el conocimiento de los mecanismos íntimos de la acción de las hormonas esteroides, desde que llegan al tejido hasta el desencadenamiento de una serie de eventos moleculares que configuran una respuesta específica, permiten contar ahora con conclusiones bioquímicas claras luego de la administración de THC, que no es el propósito analizar aquí.

Reproducción 115-27

Tiene marcada actividad sobre los órganos reproductores femeninos. La evidencia más notable es el descenso de FSH y LH. Experiencias con la hormona hipofisotropa liberadora de LH (LH-RH) muestran que la función de estas hormonas hipofisarias (inducen la ovulación y la espermatogénesis) se ve perturbada por la administración de THC. Tanto los receptores ováricos como testiculares de LH y FSH están regulados por la concentración circulante de gonadotropina, niveles también modificables por THC.

En estas situaciones experimentales existen dificultades, tales como la disociación de la secreción de FSH y LH. El mecanismo más probable depende del "feedback" de esteroides gonadales, que es complejo, pues no sólo se ejerce a nivel del hipotálamo y de la hipófisis, sino que la respuesta de gonadotropina a LH-RH varía con el estado endocrino y la edad del animal.

Mediante técnicas inmunohistoquímicas ha sido posible estudiar anomalías en este intrincado sistema en el consumo crónico de THC.

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR 128-43

El sistema cardiovascular es afectado por los canabinoides pero depende de la especie usada, vehículo, dosis y frecuencia de administración.

El THC inyectado en animales (perros) produce hipotensión, probablemente por bloqueo de los receptores beta-adrenérgicos, que influyen sobre la presión arterial, principalmente mediante su acción sobre el corazón. Al disminuir su frecuencia y fuerza contráctil, es menor el volumen minuto y, como no modifica la resistencia periférica, desciende la presión arterial.

La bradicardia es fácilmente comprobable, así como la disminución de la frecuencia respiratoria.

En humanos el efecto hipotensor no es pronunciado.

Con marihuana de baja concentración estandar (administrada fumándola), generalmente no se han observado cambios en la presión sanguínea, pero con dosis más altas de THC (y/o fumar marihuana en forma continuada) se ha descrito hipotensión ortostática.

Hay una buena correlación entre variación en el ritmo del pulso y los efectos subjetivos tipo *Cannabis*, siempre referidos a seres humanos.

FARMACOCINETICA

En 1964 Gaoni y Mechoulam ¹⁴⁴ logran aislar y sintetizar la estructura del Δ^9 -THC como principio activo esencial de la marihuana. El Δ^9 -THC puro demostró una fuerte actividad en los test de ataxia en perros y se comprobó su actividad psicomimética en humanos; también informaron que esta actividad no era sinergizada por otros componentes del *Cannabis*.

Mikes y Waser ¹⁴⁵ hallaron que el cannabidiol era convertido en Δ^9 -THC al fumarlo y que la acción de fumar incrementaba el porcentaje de cannabinol en el humo.

Jones y Pertwee ¹⁴⁶ descubrieron que el cannabidiol disminuía el ritmo del

metabolismo del THC y Karniol y Carlini ¹⁴⁷ observaron que el cannabidiol aumenta la catalepsia inducida por el THC.

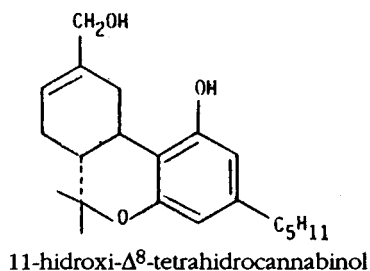
En contraste con los efectos sinérgicos del cannabidiol se ha comprobado que el cannabinol antagoniza los efectos del THC sobre el sueño por barbitúrico, mientras que pueden potenciar otros efectos del THC.

La suma de estas y otras observaciones sugiere que todos los efectos de la marihuana no pueden estar simplemente relacionados con el THC de la muestra. La resina contiene Δ^9 -THC y pequeñas cantidades de Δ^8 -THC (la relación es de 10:1); si bien el Δ^8 -THC es farmacológicamente activo, por su baja concentración tiene una importancia marginal en los efectos de la marihuana. Así también el cannabinol y el cannabidiol pueden tener influencia en los efectos del THC: aquéllos, como los demás compuestos aislados, no han demostrado poseer efectos psicotrópicos ¹⁴⁸⁻⁹.

METABOLISMO ¹⁵⁰⁻⁹

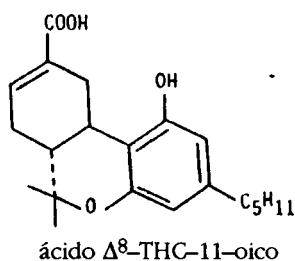
La biodisponibilidad del THC por vía bucal es del 10 al 20% con respecto a una dosis endovenosa. Esta discreta biodisponibilidad indica que la droga es metabolizada ampliamente en el primer paso.

La concentración plasmática máxima se alcanza en 2-3 hs después de una dosis bucal.



El THC es metabolizado en el hígado a nivel microsomal, donde se modifica por hidroxilación a 11-hidroxi- Δ^8 THC, metabolito psicoactivo. De este metabolito fue confirmada su estructura por síntesis. También puede metabolizarse en parte en el pulmón y se ha informado que el cerebro puede convertir Δ^9 THC en 11-hidroxi- Δ^9 THC.

Es el metabolito más importante, y el responsable de la actividad psicotomimética del *Cannabis*. El Δ^9 THC desaparece rápidamente de la sangre, mientras este metabolito persiste por largo tiempo. No se excreta por orina.



Una metaloproteína enzimática, la alcohol-deshidrogenasa hepática, metaboliza posteriormente el 11-hidroxi THC a ácido 11-nor-THC-9-carboxílico, que se excreta conjugado por orina.

En estudios *in vivo* e *in vitro* de preparaciones microsomales hepáticas fueron aislados otros metabolitos como el 11-hidroxi- Δ^9 -THC, el 7 α ,11-dihidroxi- Δ^8 -THC y el 7 β ,11-dihidroxi- Δ^8 -THC.

Se ha comunicado asimismo la identificación de numerosos metabolitos, casi todos hidroxilados como el 1'-hidroxi- Δ^8 -THC y el 3'-hidroxi- Δ^8 -THC y también los homólogos correspondientes al Δ^9 -THC.

Los tetrahidrocannabinoles (Δ^8 y Δ^9 -THC) son excretados principalmente en forma de ácidos 11-*nor* y ácidos relacionados, de carácter más polar.

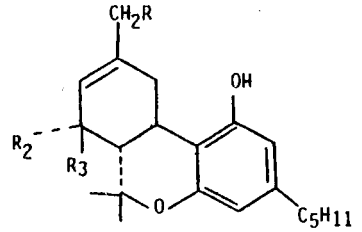
Después de la administración endovenosa, su volumen de distribución fue de 10 l/kg. La excreción biliar constituye la principal vía de eliminación del THC.

Dentro de las 72 horas después de una dosis bucal, alrededor del 50% de la droga es recuperado en las heces y el 15% en la orina. La depuración renal es de aproximadamente una décima parte de la tasa de filtración glomerular.

La fase de eliminación del THC presenta una cinética bifásica, con una semivida biológica en fase alfa de cerca de 4 horas y una semivida biológica terminal de 25-36 horas.

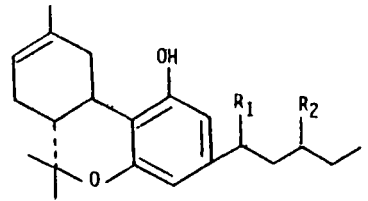
La utilización prolongada del THC a las dosis recomendadas puede dar lugar a una acumulación de cantidades tóxicas de THC y sus metabolitos.

Las cinéticas del THC y sus metabolitos son bastante similares en hombres y mujeres.



7 α ,11-dihidroxi- Δ^8 -THC, R = R₂ = OH; R₃ = H

7 β ,11-dihidroxi- Δ^8 -THC, R = OH; R₂ = H; R₃ = OH



1'-hidroxi- Δ^8 -THC, R₁ = OH; R₂ = H

3'-hidroxi- Δ^8 -THC, R₁ = H; R₂ = OH

DOSIS 160-9

Las distintas dosis en seres humanos, con algunas variaciones, pueden ser las siguientes:

Dosis bucal efectiva: 5 - 20 mg/kg
Dosis intravenosa: 0,1 - 3 mg/kg

Existe cierta diferencia en la potencia de Δ^8 -THC y Δ^9 -THC. La relación es aproximadamente de 2:3, tanto en la administración endovenosa como en la bucal. La biodisponibilidad por vía bucal es sensiblemente menor que por vía endovenosa.

Dosis fumada efectiva: 2,5 - 5 mg/kg

Al fumar marihuana, el proceso de combustión destruye (pirrólisis) el 50% del THC y cuando se fuma la totalidad de un cigarrillo sólo el 23% del contenido es inhalado y un 20% queda en la colilla.

Dosis terapéutica (antiemética): 5 mg/m²
Dosis máxima: 15 mg/m²

La forma farmacéutica está constituida por cápsulas de 2,5, 5 y 10 mg de Δ^9 THC en solución de aceite de sésamo.

Dosis tóxica: 210 mg/día

Al retiro de la droga se observó síndrome de abstinencia.

TOXICIDAD 170-5

El perfil toxicológico del *Cannabis* y particularmente del Δ^9 -THC ha sido examinado de un modo exhaustivo. Las toxicidades agudas del Δ^8 - y del Δ^9 -THC son las siguientes:

<i>Animal</i>	<i>Vía de suministro</i>	<i>LD₅₀ aguda (mg/kg)</i>	
		Δ^8 -THC	Δ^9 -THC
Ratón	endovenosa	30	60
	bucal	2.000	1.900
Rata	endovenosa	97	100
	bucal	2.000	2.000

Como puede verse, la toxicidad aguda es baja, particularmente por las vías usuales de administración, por lo que ni los perros ni los monos pueden ser matados con, incluso, dosis bucales masivas. Esta baja toxicidad se refleja en el hecho de que sólo han sido descritas en los últimos años pocas muertes por dosificación aguda de *Cannabis*.

Se han llevado a cabo observaciones extensas de la toxicidad crónica, con el fin de permitir ensayos clínicos a largo término.

Estos estudios han demostrado que la toxicidad se incrementa con el uso persistente de la droga, aunque hay todavía un alto umbral de capacidad terapéutica. Se observa particularmente un estado de hiperexcitabilidad, el cual se desarrolla en unos pocos meses. Este fenómeno fue más pronunciado en las ratas y se presentó, después de 50 días, en forma de temblores y convulsiones en los animales tratados con altas dosis (50 mg/kg). Los estudios de inhalación se han complicado debido a que la baja toxicidad del material de la planta requiere fumar hasta el punto que el monóxido de carbono produce una significativa toxicidad.

Numerosos estudios teratológicos sobre la reproducción han sido llevados a cabo utilizando preparaciones de extractos de marihuana, inhalación de marihuana y Δ^8 - y Δ^9 -THC puros. Muchos de los estudios adolecen de fallas metodológicas, incluyendo falta de controles y el uso de dosis anormalmente altas. Mientras que en un reciente informe se presenta evidencia de paladar hendido en ratones y conejos después de altas dosis de Δ^9 -THC, en otro cuidadoso estudio no se informa de tales efectos. En general, los resultados han indicado que la marihuana y sus principios activos producen frecuentemente fetos raquíuticos o reabsorbidos, particularmente después de dosis altas.

Ha habido informes de casos aislados de defectos en el nacimiento de hijos de padres que habían consumido marihuana. Sin embargo, teniendo en cuenta las otras drogas consumidas por estos individuos, el nivel usual de defectos en el nacimiento en la población "normal" y la alta incidencia en el uso en la población general, pocas conclusiones se pueden sacar de estos casos aislados.

Los datos acumulados indican que dosis razonables de marihuana, o sus principios activos (Δ^9 -THC), tienen poco efecto en la reproducción y no son tera-

togénicos. Esto ha sido confirmado por recientes estudios cuidadosos y amplios, efectuados en ratas y conejos y por estudios mutagénicos, los cuales son también esencialmente negativos.

TERAPEUTICA 176-96

Durante siglos han sido atribuidos al *Cannabis* una gran variedad de usos terapéuticos. Con la posibilidad de las nuevas técnicas de la Química Orgánica de Productos Naturales se inicia la apertura de varias vías de síntesis para obtener estructuras parecidas a los cannabinoides. Ha habido un renovado interés en el potencial terapéutico de los productos parecidos al *Cannabis*, añadiéndose a esto que el perfil farmacológico de la marihuana difiere marcadamente de cualquier otra clase de drogas. Debido a los profundos efectos sobre el SNC, se podría esperar alguna utilidad como agente piscoterapéutico. En realidad, los tetrahidrocannabinoles han sido propuestos como tranquilizantes y como antidepresivos. Pocos ensayos clínicos controlados fueron llevados a cabo y hasta ahora no hay evidencia que indique que tienen alguna utilidad en este aspecto.

Lemberger *et al.*²⁰² obtuvieron un cannabinoide carbocíclico sintético que puede tener una actividad ansiolítica.

El Δ^9 -THC tiene alguna débil actividad anticonceptiva en animales de laboratorio y esto condujo a algunos ensayos clínicos.

Partiendo de los datos suministrados, el Δ^9 -THC no es muy prometedor como analgésico. Por otro lado, una serie de heterocíclicos análogos al THC tienen una potente actividad analgésica en animales y uno de éstos muestra alguna acción como mitigador del dolor.

Los datos de laboratorio indican que muchos cannabinoides tienen actividad anticonvulsiva. Esto es particularmente subrayable con el cannabidiol, el cual se ha demostrado que controla los ataques convulsivos en el hombre.

Tres inesperados descubrimientos clínicos son quizás los más interesantes. El primero implica una actividad antinauseosa y antiemética de la marihuana. Informes bien documentados atribuyen a la marihuana efectos beneficiosos en pacientes jóvenes que recibían radioterapia y quimioterapia en el tratamiento del cáncer. Estudios controlados con Δ^9 -THC confirmaron esta utilidad terapéutica; veremos luego la especialidad farmacéutica aprobada como antiemética.

La segunda observación reciente implica los efectos broncodilatadores del *Cannabis*. Nuevamente, informes anecdóticos sobre la utilidad de fumar marihuana en el caso de enfermos asmáticos condujeron a un cuidadoso estudio de los efectos de marihuana y el Δ^9 -THC sobre la dinámica pulmonar, en voluntarios sanos y en asmáticos. No hay discusión en cuanto a que la marihuana y el Δ^9 -THC tienen propiedades broncodilatadoras y antiasmáticas, por lo que recientes estudios realizados con una preparación del Δ^9 -THC en aerosol conduce a la esperanza de que se presente en este campo un nuevo y útil agente terapéutico.

Finalmente, al estudiarse los efectos del *Cannabis* en el sistema visual, se observó que había un impresionante descenso en la presión intraocular después de fumar un solo cigarrillo de marihuana. Este informe preliminar fue ampliado y demostró que el fumar repetidamente causa de un 20 a un 30% de descenso en la

presión intraocular durante 4 ó 5 horas, no apareciendo tolerancia a este efecto. Estos estudios han sido confirmados en animales y en el hombre, tanto para la marihuana como para el Δ^9 -THC.

En pacientes con glaucoma se ha demostrado en forma frecuente, pero no de modo invariable, que hubo un sustancial descenso en la presión intraocular después de fumar marihuana o a continuación de la ingestión de THC. La reducción en la presión intraocular fue aditiva a la medicación convencional que estos pacientes ya estaban recibiendo para el tratamiento del glaucoma. Se ha demostrado que las aplicaciones locales son prácticas y pueden evitar muchas de las dificultades y efectos secundarios asociados con el fumar marihuana o la ingestión de THC.

Especialidad medicinal 197-216

En 1985, la FDA (Administración de Alimentos y Drogas de los EE.UU.), autorizó al Δ^9 -THC, para el tratamiento de las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia anticancerosa. La droga fue designada con el nombre genérico de Dronabinol, y en EE.UU. es dispensada con el nombre registrado de Marinol® e incluido en la Lista II.

Se administra por vía bucal y es indicado a pacientes que no hayan respondido a los antieméticos convencionales.

Se desconoce el mecanismo del efecto antiemético de la cannabinoide. Estos compuestos se ligan, aparentemente, a los receptores opiáceos localizados en el proencéfalo e inhiben indirectamente el centro del vómito en la médula. La absorción de estos agentes desde el tracto gastrointestinal es variable, lo cual puede alterar su eficacia. Las concentraciones plasmáticas de Dronabinol alcanzan su valor máximo entre las dos y tres horas posteriores a su ingestión. La excreción de metabolitos se produce principalmente a través de la bilis.

Administrado por vía bucal, el Dronabinol puede prevenir las náuseas y vómitos causados por algunos agentes anticancerosos, especialmente en los pacientes más jóvenes.

El efecto adverso más acusado del Dronabinol es la somnolencia, que puede ser incapacitante. También pueden producirse reacciones autónomas, tales como hipertensión ortostática o sequedad de la boca. Algunos pacientes se quejan de mareos, dificultad para andar, incapacidad para concentrarse o desorientación. Pueden producirse angustia, taquicardia, depresión, paranoia, alucinaciones visuales y psicosis maníaca. Estos efectos parecen ser más pronunciados en los pacientes de mayor edad y en aquéllos que nunca habían fumado marihuana.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mandrile, E.L. y G. Bongiorno de Pflirter (1991) *Acta Farm. Bonaerense* **10**: 85-95
2. Wolstenholme, G.E.W. y J. Knight (1965) "*Haschisch: its chemistry and pharmacology*" (Ciba Foundation Study Group N° 21), J. & A. Churchill, Ltd., London
3. Grinspoon, L. (1971) "*Marihuana Reconsidered*", Harvard University Press, Cambridge

4. Schafer, R.P. (1972) *"First Report of the National Commission on Marihuana and Drug Abuse"*. U.S. Government Printing Office. Washington, D.C.
5. Brown, F.C. (1972) *"Hallucinogenic Drugs"*, Charles C. Thomas, Springfield, Illinois, USA, págs. 99-122
6. Nahas, G.G. (1973) *"Marihuana: Deceptive Weed"*, Raven Press, New York
7. Mechoulam, R. (1973) *"Marihuana: Chemistry, Pharmacology, Metabolism and Clinical Effects"*. Academic Press, New York
8. Miller, L.L. (1974) *"Marihuana: Effects on Human Behavior"*. Academic Press, New York
9. Snyder, S.H. (1975) *"Usos de la Marihuana"*, Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina
10. Braude, M.C. y S. Szara (1976) *"The Pharmacology of Marihuana"*, Raven Press, New York
11. Harris, L.S., W.L. Dewey y R.K. Razdan (1977) *"Handbook of experimental Pharmacology"*, en vol. 45, *"Cannabis, Its Chemistry, Pharmacology and Toxicology"* (W.R. Martin, Eds.) Springer-Verlag, Berlin, págs. 371-429
12. Fishburne, P.M., H.L. Abelson e I. Cisin (1980) *"Natural Survey on Drug Abuse: Main Findings 1979"*. National Institute on Drug Abuse, Rockville, USA
13. *Marihuana and Health* (1982) Institute of Medicine, National Academy of Science, National Academy Press, USA
14. Waller, C.W., J.J. Johnson, J.J. Buelke y C.E. Turner (1983) *"Marihuana Annotated Bibliography"* (1964-1970) - 1971 supplement; Vols. I and II plus Supplements (1976-1982)". Macmillan and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Mississippi, College of Pharmacy, Mississippi, Macmillan Publishing Co, New York
15. Fehr, K.O. y H. Kalant (1983) *"Cannabis and Health Hazards"* - Proceedings of an ARF/WHO Scientific Meeting on Adverse Health and Behavioral Consequences of Cannabis Use. Addiction Research Foundation, Toronto, Canada
16. Nahas, G.C. (1984) *"Marihuana in Science and Medicine"*. Raven Press, New York
17. Agurell, S., W.L. Dewey y R.E. Willette (1984) *"The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects"*, Orlando, Academic Press, Orlando, Florida, USA
18. Mechoulam, R. (1986) *"Cannabinoids as Therapeutic Agents"*. CRC Press, Boca Raton, Florida, USA
19. Maddock, D.H. (1987) *"Drug Abuse - A Guide for Pharmacists"*. The Pharmaceutical Press, (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain), London, England
20. Bismuth, Ch. (1990) *"Toxicologie Clinique"*. Flammarion, Paris
21. Gayer, H. (1929) *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **129**: 312-8
22. Fraser, J.D. (1949) *Lancet* **2**: 747
23. Carlini, E.A. (1968) *Pharmacology* **1**: 135-42
24. Freedman, I. e I. Peer (1968) *Int. J. Addictions* **3**: 271-300
25. Clark, L.D. y E.N. Nakashina (1968) *Amer. J. Psychiat.* **125**: 135-40
26. Edwards, G. (1968) *Practitioner* **200**: 226-33
27. Wilson, C. y A. Linken *"The Use of Cannabis in Adolescent Drug Dependents"*, Pergamon Press, Oxford
28. Weil, A.T., N.E. Zinberg y J.M. Nelson (1968) *Science* **162**: 1234-42
29. Weil, A.T. y N.E. Zinberg (1969) *Nature* **222**: 434-37
30. Talbott, J.A. y J.W. Teague (1969) *J. Amer. Med. Ass.* **210**: 299-302
31. Soueif, M.I. (1971) *Bull. Narcotic* **33**: 17-28
32. Hollister, L.E. (1971) *Science* **172**: 21-9
33. Carlini, E.A., A. Hamaoui y R.M.W. Martz (1972) *Br. J. Pharmacol.* **44**: 794-804
34. Klonoff, H. (1974) *Science* **186**: 317-24
35. Dornbush, R.L. (1974) *Trans. N.Y. Acad. Sci.* **36**: 94-100

36. Fink, M. (1976) *Ann. NY Acad. Sci.* 282: 387-98
37. Fink, M., J. Volavka, C.P. Panagiotopoulos y C. Stefanis (1976) en "*Pharmacology in Marihuana*". Ed. Braude, M.C. y S. Szara. Raven Press, New York, págs. 383-91
38. Cherek, D.R., T. Thompson y T. Kelly (1980) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12: 305-9
39. Consroe, P. y B.S. Fish (1981) *Med. Hypotheses* 7: 1079-90
40. Carlini, E.A. y C.J. Lindsey (1982) *Braz. J. Med. Biol. Res.* 15: 281-3
41. Hollister, L.E., R.K. Richards y H.K. Gillespie (1968) *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 783-91
42. Weil, A.T., N.E. Zinberg y J.M. Nelsen (1968) *Science* (Wash. DC) 162: 1234-42
43. McMillan, D.E., L.S. Harris, J.M. Frankenbeim y J.S. Kennedy (1970) *Science* (Wash. DC) 169: 501-3
44. McMillan, D.E., W.L. Dewey y L.S. Harris (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* 191: 83-99
45. Newman, L.M., M.P. Lutz, M.H. Gould y E.F. Domino (1971) *Science* (Wash. DC) 175: 1022-23
46. Paton, W.D.M. y R.G. Smith (1972) *Br. J. Pharmacol.* 44: 250-61
47. Pirch, J.H., R.A. Cohon, P.R. Barnes y E.S. Barratt (1972) *Drug. Addict. Exp. Pharmacol.* 1: 133-44
48. McMillan, D.E., R.D. Ford, J.M. Frankenbeim, R.A. Harris y L.S. Harris (1972) *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 198: 132-44
49. McMillan, D.E. y W.L. Dewey (1972) en "*Current Research in Marijuana*" (M.F. Lewis, Ed.). Academic Press, New York, págs. 97-114
50. Tem Ham, M. y J. Van Noordwijk (1973) *Psychopharmacology* 29: 171-6
51. Sprangue, G.L. y A.L. Craigmill (1979) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 9: 11-5
52. Siemens, A.J. (1978) *Fed. Proc.* 37: 318
53. Siemens, A.J. y O.L. Doyle (1979) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 10: 49-55
54. Wilkinson, D.M. (1985) en "*Marihuana '84*" (D.J. Harvey, Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 621-33
55. Watt, J.M. (1965) en "*Hashish: Its Chemistry and Pharmacology*" (G.E.W. Wolstenholme y J. Knight Eds.) Little, Brown, Boston, pág. 70
56. Smith, D.E. (1968) *J. Psyched Drug*, Vol. II. Current Marijuana Issues, pág. 37
57. Deneau, G.A. y S. Kaymakclan (1971) *Pharmacologist* 13: 246-7
58. Kaymakclan, S. (1972) en "*Cannabis and Its Derivatives*" (W.D.M. Paton y J. Crown Eds.) Oxford University Press, London, págs. 142-9
59. Harris, R.T., W.H. Waters y D. McLendon (1974) *Psychopharmacology* 37: 23-9
60. Hine, B., E. Friedman, M. Torrelío y S. Gershon (1974) *Science* (Wash. DC) 187: 443-5
61. Fehr, K., H. Kalant y A.E. LeBlanc (1976) *Science* (Wash. DC) 193: 1249-51
62. Fredericks, A.B. y N.L. Benowitz (1980) *Psychopharmacology* 71: 201-2
63. Dalterio, S.L. (1980) *Pharmacol. Biochem. Behav.* 12: 143-53
64. Veberne, A.J.M., D.A. Taylor y M.R. Fennessy (1981) *Psychopharmacology* 73: 97-8
65. Taylor, D.A. y M.R. Fennessy (1981) *J. Pharm. Pharmacol.* 34: 240-5
66. Stiglinck, A. y H. Kalant (1982) *Psychopharmacology* 77: 117-23
67. Stiglinck, A. y H. Kalant (1982) *Psychopharmacology* 77: 124-28
68. Stiglinck, A. y H. Kalant (1985) *Psychopharmacology* 85: 436-9
69. Taylor, D.A. y C.Y. Yap (1985) en "*Marihuana '84*" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 279-86
70. Martin, W.R. (1977) "*Handbook of experimental Pharmacology*" Vol. 45 "*Cannabis. Its Chemistry, Pharmacology and Toxicology*". Springer-Verlag, Berlin, págs. 370-90
71. Carlini, G.R.S. y E.A. Carlini (1965) *Med. Pharmacol. Exp.* 12: 21-6
72. Sofia, R.D., B.N. Dixit y H. Barry (1971) *Life Sci.* 10: 425-37
73. Gallager, D.W., E. Sanders-Bush y F. Sulser (1972) *Psychopharmacology* 26: 337-45
74. Mazurkiewicz-Kwilecki, I.M. y M. Filezowski (1973) *Psychopharmacology* 33: 71-9

75. Bensemana, D. y A.L. Gascon (1974) *Rev. Can. Biol.* **33**: 269-78
76. Graham, J.D.P., M.J. Lewis y D.M.F. Li (1974) *Br. J. Pharmacol.* **52**: 233-6
77. Howes, J. y P. Osgood (1974) *Neuropharmacology* **43**: 1109-14
78. Osgood, P. y J. Howes (1974) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **9**: 621-31
79. Yagiela, J.A., K.D. McCarth y J.W. Gibb (1974) *Life Sci.* **14**: 2361-78
80. Banerjee, S.P., S.H. Synder y R. Mechoulam (1975) *J. Pharmacol. Ther.* **194**: 74-81
81. Poddar, M.K., B. Biswas y J.J. Ghosh (1976) en "*Drugs and Central Synaptic Transmission*" (P.B. Bradley y B.N. Dhawan, Eds.). MacMillan, London, págs. 193-9
82. Johnson, K.M., W.L. Dewey y L.S. Harris (1976) *Mol. Pharmacol.* **12**: 345-52
83. Musty, R.E., C.J. Lindsey y E.A. Carlini (1976) *Psychopharmacology* **48**: 175-9
84. Bloom, A.S., K.M. Johnson, W.L. Harris y K/K/ Brosius (1977) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **200**: 263-70
85. Goldstein, F.J., E.T. Vernot y H.K. Strahlendorf (1977) *Neuropharmacology* **16**: 71-2
86. Maclean, K.I. y J.M. Littleton (1977) *Eur. J. Pharmacol.* **41**: 171-82
87. Segawa, T., S. Bando y M. Hosokawa (1977) *J. Pharmacol.* **27**: 581-2
88. Bloom, A.S., K.M. Johnson y W.L. Dewey (1978) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **20**: 51-7
89. De Souza, A. y J.P. Neto (1978) *J. Pharm. Pharmacol.* **30**: 591-2
90. Hershkowitz, M. y H. Szechtman (1979) *Eur. J. Pharmacol.* **59**: 267-76
91. Taylor, D.A. y M.R. Fennesy (1979) *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **6**: 327-34
92. Aulakh, C.S., A.K. Bhattacharyya, M.A. Houssain y S.N. Pradhan (1980) *Neuropharmacology* **19**: 97-102
93. Bhattacharyya, A.K., C.S. Aulakh, S. Pradham, P. Ghosh y S.N. Pradham (1980) *Neuropathology* **19**: 87-95
94. Bloom, A.S. y C.J. Kiernan (1980) *Psychopharmacology* **67**: 215-9
95. Bloom, A.S. (1982) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**: 97-103
96. Patel, V., M. Borysenko y M.S.A. Kumar (1985) *Brain Res. Bull.* **14**: 85-90
97. Friedman, E., I. Hanin y S. Gershon (1976) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **196**: 339-45
98. Domino, E.F., A.C. Donelson y T. Tuttle (1978) en "*Cholinergic Mechanisms and Psychopharmacology*" (D.J. Jenden Ed.) Plenum Publishing Company, New York, págs. 673-8
99. Tripathi, H.L., F.J. Vocci y W.L. Dewey (1979) *Fed. Proc.* **38**: 590
100. Turkkanis, S.A. y R. Karler (1984) en "*Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects*" (S. Agurell, W.L. Dewey y R.E. Willette Eds.) Academic Press, New York, págs. 233-44
101. Kosersky, D.S., W.L. Dewey y L.S. Harris (1973) *Eur. J. Pharmacol.* **24**: 1-7
102. Bhargava, H.N. (1980) *Life Sci.* **26**: 845-50
103. Davies, A. y J.D. Graham (1980) *Psychopharmacology* **69**: 299-305
104. Pertwee, R.G., S. Mochhala, I. Nyemitel-Addo y D.A. Todd (1983) en "*Environmental Drugs Thermoregulation*", 5th. International Symposium on Pharmacological Thermoregulation, (P. Lomax y E. Schombaum Eds.) Karger, Basel, págs. 82-5
105. Pertwee, R.G. (1985) en "*Maribwana '84*" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 263-277
106. El-Souogy, M., A.Y. Malek y H.H. Ibrahim (1966) *J. Egypt. Med. Ass.* **49**: 626-8
107. Podolsky, S., C.G. Pattavina y M.A. Amaral (1971) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **191**: 54-60
108. Mendelson, J.H., R.E. Meyer y A.M. Rossi (1974) *N. Engl. J. Med.* **291**: 1051-5
109. Fifth Annual Report to the Congress from the Secretary of Health, Education and Welfare, "*Maribwana and the Health*" (1975) Superintendent of Documents, Washington D.C., págs. 81-2

110. Marks, B.H. (1973) *Prog. Brain. Res.* **39**: 331-8
111. Kumar, M.S.A., V. Patel y W.J. Millard (1984) *Subst. Alcohol Actions/Misuse* **5**: 201-10
112. Hillard, C.J., N.E. Farber, T.C. Hagen y A.S. Bloom (1984) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **20**: 547-50
113. Dixit, V.P. y N.K. Lohiya (1975) *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **19**: 98-100
114. Harclerode, J., L. Bird, H. Sawyer, W. Berger, R. Mooney y R. Smith (1984) en "Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects" (S. Agurell, W.L. Dewey y R.E. Villette Eds.) Academic Press, New York, págs. 441-52
115. Merari, A., A. Barak y M. Plaves (1973) *Psychopharmacology* **28**: 243-6
116. Dixit, V.P., V.N. Sharma y N.K. Lohiya (1974) *Eur. J. Pharmacol.* **26**: 111-4
117. Martin, B.R., W.L. Dewey, L.S. Harris y J.S. Beckner (1977) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **17**: 457-70
118. Tyrey, L. (1978) *Endocrinology* **102**: 1808-14
119. Okey, A.B. y G.P. Bondy (1978) *Science* (Wash. D.C.) **200**: 312-4
120. Smith, C.G., M.T. Smith, N.F. Besch, R.G. Smith y R.H. Asch (1979) en "Marihuana-Biological Effects" (G.G. Nahas y W.D.N. Paton Eds.) Pergamon Press, Oxford, págs. 449-67
121. Smith, C.G., N.F. Besh, R.G. Smith y P.K. Besch (1979) *Fertil. Steril.* **31**: 335-9
122. Husain, S. y M.W. Lamb (1984) en "The Cannabinoids: Chemical, Pharmacologic and Therapeutic Aspects" (S. Agurell, W.L. Dewey y R.E. Willette Eds.), Academic Press, New Press, págs. 453-70
123. Abel, E.L. (1984) *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* **6**: 29-32
124. Martin, B.R. (1985) en "Marihuana '84" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 685-92
125. Martin, B.R. (1985) *Life Sci.* **36**: 1523-30
126. Rosenkrantz, H. (1986) en "Marihuana '84" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, págs. 457-505
127. Martin, B.R. (1986) *Pharmacol. Rev.* **38**: 45-74
128. Caverio, I., R.K. Kubena, J. Dziak, J.P. Buckley y B.S. Jandhyala (1972) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **3**: 488-92
129. Kocher, M.S. y M.J. Hosko (1973) *J. Am. Med. Assoc.* **225**: 25-7
130. Birmingham, M.K. (1973) *Br. J. Pharmacol.* **48**: 169-71
131. Caverio, I., T. Solomon, J.P. Buckley y B.S. Jandhyala (1973) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **6**: 527-40
133. Williams, R.B., F. Lamprecht, K. Roth e I. Kopin (1973) *Psychopharmacology* **28**: 269-74
134. Kaymakcalan, S. y S. Sivil (1974) *Pharmacology* (Basel) **12**: 290-5
135. Harris, M.D., J.T. Earnhardt, W.L. Dewey y L.S. Harris (1976) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **196**: 649-56
136. Smiley, K.A., R. Karle y S.A. Turkanis (1976) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **14**: 659-75
137. Adams, M.D., L.D. Chait y J.T. Earnhardt (1976) *Br. J. Pharmacol.* **56**: 43-8
138. Martin, B.R., W.L. Dewey, M.D. Aceto, M.D. Adams, J.T. Earnhardt y J.M. Carney (1977) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **16**: 187-90
139. Adams, M.D., J.T. Earnhardt, B.R. Martin, L.S. Harris, W.L. Dewey y R.K. Razdan (1977) *Separatum Experientia* **33**: 1204-5
140. Kawasaki, H., S. Watanabe y S. Ueki (1980) *Eur. J. Pharmacol.* **65**: 63-70
141. Robinson, C.P. (1982) *Drugs Today* **18**: 669-76
142. Doherty, P.A., L.E. McCarthy y H.L. Borison (1983) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **227**: 508-16

143. Jones, R.T. (1985) en "Maribuana '84" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 325-34
144. Gaoni, Y. y R. Mechoulam (1964) *J. Amer. Chem. Soc.* **86**: 1646-9
145. Mikes, F. y P.G. Waser (1971) *Science* **172**: 1158-9
146. Jones, G. y A. Pertwee (1972) *Br. J. Pharmacol.* **45**: 375-7
147. Kárníol, I.G. y E.A. Carlini (1973) *Psychopharmacologia* **33**: 53-70
148. Grunfeld, Y. y H. Edery (1969) *Psychopharmacology* **14**: 200-10
149. Agurell, S., M. Halldin, J. Lindgren, A. Ohlsson, M. Widman, H. Gillespie y L. Hollister (1986) *Pharmacol. Rev.* **38**: 21-43
150. Meyer, R.E. (1971) en "Biochemical and Pharmacological aspects of Dependence and Reports on Maribuana Research" (N.V. DeErven y F. Bohn Ed.) Haarlem, The Netherlands, págs. 144-59
151. Bieger, D. y C.H. Hockman (1973) *Neuropharmacology* **12**: 269-73
152. Siemens, A. y H. Kalant (1974) *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **52**: 1154-66
153. Wall, M.E. (1976) en "The Pharmacology of Maribuana" (M.C. Braude y S. Szara Ed.) Raven Press, New York, págs. 93-113
154. Lemberger, L., R. McMahon y R. Archer (1976) en "The Pharmacology of Maribuana" (M.C. Braude y S. Szara Ed.) Raven Press, New York, págs. 125-33
155. Burstein, S. (1979) en "Cannabinoid Analysis in Physiological Fluids" (J. Vinson Ed.) American Chemical Society, Washington DC, págs. 1-12
156. Stark, P. y P.B. Dews (1980) *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **214**: 124-30
157. Brady, K.T. y R.L. Balster (1980) *Psychopharmacology* **72**: 21-6
158. Thompson, D.M. y P.J. Winsauer (1985) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **23**: 1051-7
159. Silva, B.O. (1985) *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.* **13**: 87-97
160. Isbell, H., C.W. Gorodetzky, D. Jasinski, U. Claussen, F. Spulak y F. Korte (1967) *Psychopharmacologia* **11**: 184-6
161. Hollister, L.E., R.K. Richards y H.K. Gillespie (1968) *Clin. Pharmacol. Ther.* **9**: 783-91
162. Weil, A.T., N.E. Zinberg y N.M. Nelsen (1968) *Science* **162**: 1234
163. Scheckel, C.L., E. Boff, P. Dahlen y T. Smart (1968) *Science* **162**: 1467
164. Claussen, U. y F. Corte (1968) *Ann.* **713**: 162-4
165. Claussen, U. y F. Corte (1968) *Ann.* **713**: 166-7
166. Manno, J.E. (1970) *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**: 808-15
167. Lewis, E.G., R.E. Daustman, B.A. Peters, R.C. Straight y E.C. Beck (1973) *Clin. Neurophysiol.* **35**: 347-54
168. Craddock, J.C., J.P. Davignon, C.L. Litterst y A.M. Guarino (1973) *J. Pharm. Pharmacol.* **25**: 345-6
169. Perlin, E., C.G. Smith, A.I. Nichols, R. Almirez, K.P. Flora, J.C. Craddock y C.C. Peck (1985) *J. Pharm. Sci.* **74**: 171-4
170. Forney, R.B. y G.F. Kipling (1971) *Ann. NY Acad. Sci.* **191**: 74-82
171. Harris, L.S. (1971) *Pharmacol. Rev.* **23**: 285-94
172. Phillips, R.N., R.F. Turk y R.B. Forney (1971) *Proc. Soc. Exp. Biol.* **136**: 260-3
173. Dewey, W.L., L.S. Harris y J.S. Kennedy (1972) *Arch. Int. Pharmacodyn.* **196**: 133-45
174. Thompson, G.R., H. Rosenkrantz, U.H. Schaeppi y M.C. Braude (1973) *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **25**: 363-72
174. Pradham, S.N., B. Ghosh, C.S. Aulakh y A.K. Bhattacharyya (1980) *Psychopharmacology* **4**: 27-34
175. Rosenkrantz, H. (1986) en "Maribuana '84" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 457-505
176. O'Shaughnessy, W.B. (1842) *Trans. Med. Psychiat. Soc. Calif.* **8**: 462-9

177. Thompson, L.J. y R.C. Proctor (1953) *N. Carolina Med. J.* **14**: 520-3
178. Wolstenholme, G.E.W., F.I. Biol. y J. Knight (1965) "*Hashish: Its chemistry and pharmacology*" (Ciba Foundation Study Group N° 21), J. & A. Churchill, London, págs. 70-8
179. Joyce, C.R.B. y S.H. Curry (1970) "*The Botany & Chemistry of Cannabis*" J. & A. Churchill, London, págs. 165-202
180. Cohen, S. y R.S. Stillman (1976) "*The Therapeutic Potential of Marihuana*". Plenum Press, New York
181. Milne, G.M., B.K. Koe y M.R. Johnson (1979) en "*Problems of drug dependence*" (L.S. Harris Ed.) National Institute of Drug Abuse Research Monograph 27, Rockville, MD págs. 84-92
182. Chiu, P., D.M. Olsen, H.K. Borys, R. Karler y S.A. Turkanis (1979) *Epilepsia* **20**: 365-75
183. Yamamoto, I., K. Watanabe, K. Oquuri y H. Yoshimura (1980) *Res. Commun. Subst. Abuse* **1**: 287-98
184. Verberne, A.J.M., D.A. Taylor y M.R. Fennessy (1980) *Psychopharmacology* **68**: 261-7
185. Karler, R. y S.A. Turkanis (1980) *Br. J. Pharmacol.* **68**: 479-84
186. Consroe, P. y B.S. Fish (1980) *Commun. Psychopharmacol.* **4**: 287-91
187. Diasio, R.B., D.S. Etlinger y B.E. Satterwhite (1981) *J. Clin. Pharmacol.* **21**: 815-35
188. Karler, R. y S.A. Turkanis (1981) *J. Clin. Pharmacol.* **21**: 4375-85
189. Turkanis, S.A. y R. Karler (1981) *Psychopharmacology* **75**: 294-8
190. Cronin, C.M., S.E. Sallan, R. Gelber, V.S. Lucas y J. Laszlo (1981) *J. Clin. Pharmacol.* **21**: 435-505
191. Levit, M., A. Wilson, D. Bowman, C. Faiman, S. Kemel, G. Krepart, H. Schipper, B. Weirnerman y R. Weirnerman (1981) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **22**: 422
192. Sweet, D.L., N.J. Miller, W. Weddington, E. Senay y L. Sushelsky (1981) *J. Clin. Pharmacol.* **21**: 705-55
193. Penta, J.S., D.S. Poster, S. Bruno y J.S. MacDonald (1981) *J. Clin. Pharmacol.* **21**: 115-225
194. Turkanis, S.A. y R. Karler (1982) *Neuropharmacology* **21**: 7-13
195. Consroe, P.M., A.C. Benedito, J.R. Leite, E.A. Carlini y R. Mechoulan (1982) *Eur. J. Pharmacol.* **83**: 293-8
196. Mechoulan, R., N. Lander, M. Srebnik, I. Zamir, A. Breuer, B. Shalmita, S. Dikstein, E.A. Carlini, J.R. Leite, H. Edery y G. Porath (1984) en "*The Cannabinoids: Chemical, Pharmacological and Therapeutic Aspects*" (S. Agurell, W.L. Dewey y R.E. Willette Eds.) Academic Press, New York, págs. 777-93
197. McCarthy, L.E., K.P. FLora y B.R. Vishnuvajala (1984) *Res. Commun. Subst. Abuse* **5**: 103-14
198. Nahas, G.G. (1984) *NY State J. Med.* **84**: 599-604
199. Trounce, J.R. (1985) en "*Marihuana '84*" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford, págs. 729-31
200. Hine, B. (1985) *Psychopharmacology* **85**: 34-8
201. Landauer, M.R., R.L. Balster y L.S. Harris (1985) *Pharmacol. Biochem. Behav.* **23**: 259-66
202. Lemberger, L. en "*Marihuana '84*" (D.J. Harvey Ed.) IRL Press, Oxford págs. 673-80
203. Dewey, W.L. (1986) *Pharmacological Reviews* **38**: 151-78
204. Sallan, S.E., N.E. Zinberg y E. Frei (1975) *N. Engl. J. Med.* **293**: 795-7
205. Meuwissen, O.J.A. y R.A.A. Maes (1979) *Vet. Human Toxicol.* **21**: 338-40
206. Ekert, H., K.D. Waters, I.H. Jurk, J. Mobilia y P. Loughnan (1979) *Med. J. Austral.* **2**: 657-9

207. Chang, A.E., D.J. Shilling, R.C. Stillman, N.H. Goldberg, C.A. Seipp, I. Barofsky, R.M. Simon y S.A. Rosenberg (1979) *Ann. Intern. Med.* **91**: 819-24
208. Sallan, S.E., C. Cronin, M. Zelen y N.E. Zinberg (1980) *J. Engl. J. Med.* **302**: 135-8
209. Orr, L.E., J.F. McKernan y B. Bloome (1980) *Arch. Intern. Med.* **140**: 1431-3
210. Lucas, V.S. y J. Laszlo (1980) *JAMA* **243**: 1241-3
211. McCabe, M.F., P. Smith, D. Goldberg, J. McDonald, P.V. Woolley, R. Warren, R. Brodeur y P.S. Schein (1981) *Proc. Soc. Clin. Oncol.* **22**: 416-7
212. Chang, A.E., D.J. Schilling, R.C. Stillman, N.H. Goldberg, C.A. Seipp, I. Barofsky y S.A. Rosenberg (1981) *Cancer* **47**: 1746-51
213. Stanton, W. (1983) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **2**: 94
214. Wall, M.E., B.M. Sadler, D. Brine, H. Taylor y M. Perez-Reyes (1983) *Clin. Pharmacol. Ther.* **34**: 352-63
215. Meyers, F., W. Stanton, G. Dow y G. Rocchio (1984) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **3**: 94
216. Levit, M., C. Faiman, R. Hawks y A. Wilson (1984) *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **3**: 91
217. Citron, M.L., T.S. Herman, F. Vreeland, S.H. Krasnov, B.E. Fossieck, S. Harwood, R. Franklin y M.H. Cohen (1985) *Cancer Treat. Rep.* **69**: 109-12
218. Robinson, C.P. (1986) *Medicamentos de actualidad* **22**: 198-207