

El siguiente trabajo tiene la utilidad de mostrar una revisión de las investigaciones contemporáneas sobre la cannabis a nivel fisiológico y bioquímico. No es necesario insistir sobre los problemas que plantea el uso tan difundido de este producto ni las discusiones que su consumo plantea a nivel legal y epidemiológico. Hay que recordar que fue precisamente estudiando los efectos psíquicos de la cannabis, que Moreau de Tours inauguró con su obra "*Du haschich et de l'aliénation mentale*" la Psiquiatría Experimental, al comparar los efectos que producía en voluntarios, con los síntomas que se observan de manera espontánea en clínica psiquiátrica. En la clasificación de Lewin la cannabis es considerada dentro de las drogas "*Phantastica*" y en la clasificación de Delay y Deniker ocupa un lugar especial dentro de los Psicodislépticos. La bibliografía que sobre la cannabis se ha publicado hasta la fecha es enorme, y el autor tiene la virtud de haber elaborado una cuidadosa selección de artículos.

LA CANNABIS

Dr. Carlos M. Contreras*

En el año de 1753, en Suecia, el botánico Carl von Linné, en su obra de clasificación taxonómica, denominó género *Cannabis Sativa* a una planta originaria de Asia, de la cual se extraen unas fibras llamadas cáñamo. Algunos años más tarde, en Francia, el naturalista Chevalier de Lamarck añadió otro grupo, que denominó *Cannabis Indica* por su lugar de origen: la India. Ya en nuestro siglo, el profesor ruso Janischewsky, en 1924, añadió un tercer grupo de plantas con características semejantes al que denominó *Cannabis Ruderalis* (Small, 1975).

Se tiene información (Snyder, 1970) de que en el año 2737 A.C. esta planta era recomendada en China durante la anestesia quirúrgica. Reynolds (1800) y Fox (1897) la recomendaban en el tratamiento de las cefaleas de tipo migrañoso. No se sabe con precisión cuándo se empezó a utilizar esta planta con fines psicodislépticos. Sucede a menudo en la farmacopea que las plantas se estudian y clasifican en cuanto a sus características y propiedades, y el uso que se les da popularmente resulta ser otro muy distinto.

Volviendo a las clasificaciones, Emboden señaló recientemente (1972) que sólo existe una especie de Cannabis, que es la *Cannabis Sativa L.* y que la migración ha hecho que se reconozcan y cataloguen diversas variedades de la planta. Esta sugerencia se complementa con la observación hecha por Small (1975), quien notó que las especies intoxicantes de la

*Investigador Científico de la Unidad de Investigaciones Cerebrales, Instituto Nacional de Neurología. Departamento de Psicofisiología, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México.

Cannabis se originan en países situados al sur o al centro del planeta, es decir en África, el sur de Asia y en las regiones centrales del nuevo Continente. Dentro de nuestro país existen diferencias regionales en cuanto al contenido de sustancias psicoactivas (Favela-Alvarez, 1975). Estas áreas se han caracterizado por el uso de esta sustancia cuya potencia psicoactiva es superior a la que se presenta en las demás partes del mundo. Por otro lado, este autor señala que la potencia psicoactiva de la planta *Cannabis Sativa* no depende de su género (macho o hembra), sino de la época del año en que se cultiva. Es posible que las variedades *Cannabis Indica* o *Cannabis Ruderalis* sean psicoactivas, pero en estos casos sí existe un mayor contenido de compuestos psicoactivos en la planta hembra, lo cual constituye un ejemplo de hibridación.

Independientemente de lo anterior, la *Cannabis* recibe una gran cantidad de nombres: generalmente se la denomina marihuana, marijuana o hashish; le son sinónimos ganga, pot, hierba verde, etcétera. Una evidencia de la antigüedad del uso de esta planta, es la sinonimia de sus denominaciones: la palabra ganja proviene del sánscrito; kannabis, del indoeuropeo; hemp y cannabis o canavas, del griego; lo cual sugiere que esta planta se conoce desde hace mucho tiempo en diversos sitios del mundo. A lo largo de esta exposición y por motivos prácticos, nos referiremos a ella como *Cannabis*.

Química de la Cannabis

Hace relativamente poco tiempo que conocemos la naturaleza química de los componentes psicoactivos de la *Cannabis*. En 1964, Gaoni y Mechoulam dieron a conocer el resultado de sus experimentos y señalaron que el componente más psicoactivo de la planta es el *Delta-9-tetrahidrocannabinol* (figura 1). Posteriormente a estos estudios, se han aislado otros compuestos, tales como el *Delta-8-trans-tetrahidrocannabinol* (Waller, 1971); ambos compuestos son oleosos a temperatura ambiente y resinosos al enfriarse, contienen un doble enlace de tipo alicíclico, en una cadena trans-tetrahidrocannabinol (THC), el cual, dependiendo de la posición en que se encuentra, da la nomenclatura Delta-1, Delta-6, Delta-8-THC, etcétera (figura 2). Otra característica de estos compuestos es que son solubles en etanol (Waller, 1971). Actualmente se tienen numerosos estudios de la potencia y efectos de la mayor parte de ellos. Hollister (1971) señala que los compuestos psicoactivos son: el Delta-1, Delta-3, Delta-6, Delta-8 y Delta-9-THC, ya que éstos producen efectos psíquicos en el hombre, y somáticos tanto en el hombre como en animales de laboratorio; en tanto que el cannabinol y el cannabidiol (figura 3) son inactivos como psicotrópicos, aunque como se verá más adelante interactúan farmacológicamente con los componentes psicoactivos. Otro de los compuestos de la *Cannabis* es el ácido Cannabidiólico, el cual posee algunas propiedades sedantes y antibacterianas, aunque recientemente se ha demostrado cierta actividad antibacteriana grampositiva del Delta-9-THC y del cannabidiol (Van Klingeren y cols., 1976). Otros compuestos aislados e identificados y que pertenecen al grupo de las Beta-aril-etil-aminas, son alcaloides que se han denominado cannabaminas A, B y C. Estos alcaloides, al parecer, no son activos, aunque producen una discreta disminución de la actividad locomotora en

ratones (Klein y cols., 1971).

Poco tiempo después del hallazgo del componente psicoactivo de la Cannabis, se sintetizaron compuestos tales como el (-)-Delta 6-1-3,4-THC y el (+)-Delta 6-1-3,4-THC, los cuales poseen efectos idénticos a los derivados naturales activos de la Cannabis (Petrzilka y cols., 1967). En algunos casos, el compuesto sintético ha mostrado ser más potente que el natural. Tal es el caso del 11-metil-Delta-8THC, el cual disminuye la actividad locomotora de ratones, en forma más notable que el compuesto homólogo natural (Martin y cols., 1975). Otros compuestos ampliamente estudiados son el Pirahexil (Williams y cols., 1946) y los derivados dimetilheptil-piran 1-hidroxi-3 (1,2-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil 7,8,9,10 tetrahidro-6-dibenzopiran (Domino y cols., 1971; Hardman y cols., 1971).

La mayor parte de las veces, el uso de los compuestos sintéticos se ha enfocado hacia el estudio de la vía metabólica de los tetrahidrocannabinoles. Resulta de particular interés el hecho de que los compuestos naturales, al entrar al organismo, se transformen en compuestos hidroxilados. Tanto el Delta-8, como Delta-9-THC se hidroxilan en posición 11, *in vivo* e *in vitro* formando entonces el 11-hidroxi-Delta-8 y el 11-hidroxi-Delta-9THC. Ambos compuestos hidroxilados semejan todos los efectos del compuesto natural y en algunas mediciones resultan ser más activos (Truitt y cols., 1970). Cabría suponer que esta sería una vía metabólica única, pero recientemente Martin y cols., (1975) utilizando compuestos sintéticos que no se hidroxilan en el organismo, encontraron efectos semejantes a los de la intoxicación natural. Se han encontrado resultados similares con sustancias que aceleran o retardan la hidroxilación (Hollister y cols., 1975), lo cual demuestra que aún cuando es cierto que los compuestos hidroxilados son activos y se forman metabólicamente, el mecanismo de acción de la Cannabis es múltiple.

Procesos Metabólicos

Ya se señaló que los componentes naturales de la Cannabis se hidroxilan en el organismo y que estos derivados hidroxilados son activos. Existen otros procesos que merecen atención: Karniol y cols., (1973, 1975) han señalado que el cannabidiol (otro componente natural, aparentemente inactivo), es capaz de modificar los efectos de los componentes activos. Este compuesto atenúa los efectos del Delta-9-THC sobre el pulso cardíaco y sobre la percepción del tiempo en el hombre, antagoniza la catatonía y la agresividad que se produce en ratones y la arreflexia en conejos. Sin embargo, aumenta la mala ejecución que muestran los ratones al subir a una cuerda cuando están bajo el efecto del Delta-9THC y disminuye el estado de euforia producida por el THC en el hombre (Dalton y cols., 1976). No obstante estos efectos antagonistas, el cannabidiol potencializa el sueño producido por barbitúricos en forma semejante a como lo hace el Delta-9-THC (Paton y cols., 1973) y también tiene efectos anticonvulsivos en el ratón (Carlini y cols., 1973; Turkani y cols., 1974). La forma en que esto ocurre es aún oscura, ya que existe información de que el cannabidiol normalmente no interfiere con la tasa del metabolismo del Delta-9-THC (Levy y cols., 1975) pero puede reducir dicha tasa (Jones y cols., 1972).

Por cuanto respecta al otro compuesto aparente-

mente inactivo de la Cannabis, el cannabinol, se ha reportado que en forma opuesta a los compuestos activos, esta sustancia bloquea el aumento de sueño producido por barbitúricos (Krantz y cols., 1971) lo cual probablemente se debe a que provoca un aumento en la excreción del Delta-9-THC y Delta-8-THC (Mechoulam y cols., 1976).

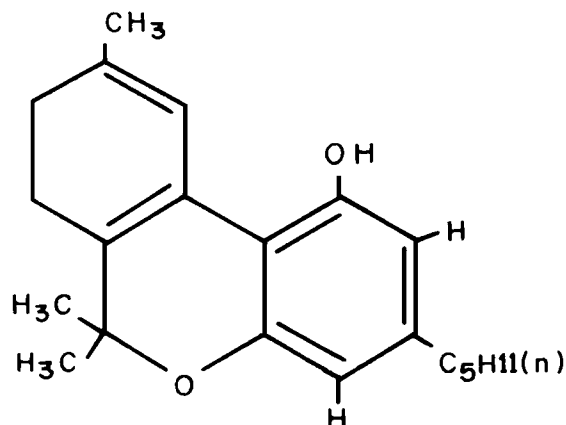
Está demostrado que la dosis efectiva media de cannabis en el hombre, está en un rango de 3.5 a 13 mg si es inhalada, en tanto que va de 8.4 a 33.6 mg si la vía de administración es la oral (Isbell y cols., 1967); cuando se estudian fumadores crónicos, éstos pueden reconocer los efectos contra placebo a dosis de 2.8 a 7.5 mg (Hochman y cols., 1971). Los estudios en animales de laboratorio señalan que el Delta-1-THC desaparece en la rata en forma bifásica: Una primera fase de excreción rápida seguida de una segunda que es lenta (Mechoulam y cols., 1976). En fumadores crónicos, la vida media del fármaco es de 28 horas, aunque hay excreciones superiores a una semana (Lemberger y cols., 1971 a). Otros estudios en que se han utilizado técnicas de marcaje radioactivo (Lemberger y cols., 1971 b) han mostrado que el Delta-9-THC permanece en el plasma durante 72 horas y la cantidad total que se había administrado se recupera en 7 días. Ahora bien, en los usuarios crónicos, los efectos subjetivos máximos se encuentran cuando han recibido 0.3 mg/kg por vía oral, después de 3 horas de la ingestión y cuando la concentración plasmática es de 240 $\mu\text{g/ml}$ (Hollister y cols., 1968). Por cuanto respecta a las dosis letales, Forney (1971) demostró que la vía de administración es un factor determinante, obteniendo cifras de 28.6 mg/kg por vía intravenosa; 373 mg/kg por vía intraperitoneal y de 666 mg/kg cuando se elige la vía intragástrica.

Ahora bien, cabe una pregunta: ¿en qué partes del organismo se acumulan los cannabinoles? Truitt y cols. (1971a) han demostrado que el Delta-9-THC se acumula en el hígado, se excreta por las sales biliares y de ahí va a las heces fecales; cierta cantidad es excretada por el riñón. Esta sustancia puede atravesar la barrera placentaria. Jones y cols. (1970), por su parte, señalan que las diferencias que ocurren cuando la Cannabis es inhalada o ingerida, obedecen al paso de las sustancias por el hígado. Por lo que respecta al sistema nervioso, se han encontrado concentraciones elevadas de la sustancia en la corteza frontal, en el complejo amigdalino, en los ganglios basales, en la corteza y en los núcleos profundos del cerebelo (Mc Isaac y cols., 1971).

Estudios Farmacológicos Clínicos

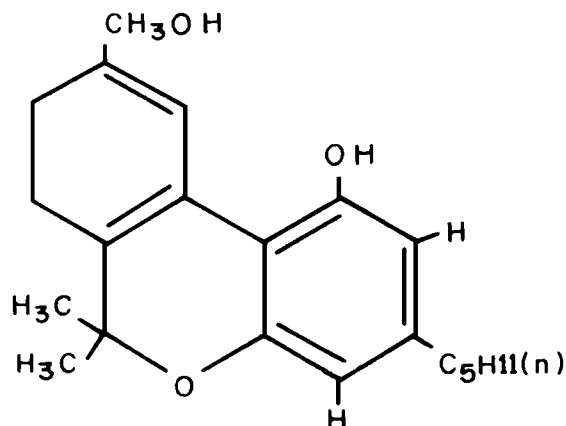
Hardman y cols. (1971) han señalado que los cannabinoles poseen efectos hipnóticos, anestésicos, anticonvulsivantes, hipotensores y antipiréticos. Algunos de estos efectos se encuentran actualmente en discusión, aunque una parte de ellos ha recibido un mayor aporte experimental.

En cuanto a los efectos hipnóticos, ya en 1967, Garriot y su grupo habían señalado que los cannabinoles potencializan el tiempo de sueño producido por el hexobarbital y el barbital. Este efecto hipnótico se ha confirmado con los estudios realizados en el hombre sobre el efecto del Delta-9-THC en el sueño. La mayor parte de los estudios coinciden en señalar que esta sustancia produce una disminución de las etapas de ondas lentas, así como de la fase paradójica.



delta-9-trans-tetrahydrocannabinol

Fig. 1



11-hidroxi-delta-9-trans-tetrahydrocannabinol

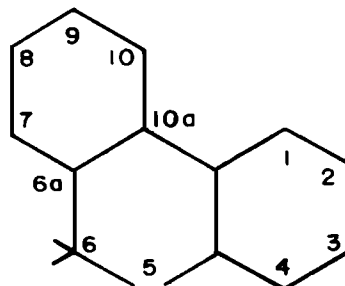
ca o de movimientos oculares rápidos, con un aumento en la etapa II del sueño (Trassinari y cols., 1974; Fernández-Guardiola y cols., 1974a, 1974b). Sin embargo parecen existir diferencias cuando los estudios de sueño se llevan a cabo en días sucesivos a la intoxicación. Pivik y cols., (1972) señalaron que las primeras dosis son capaces de aumentar el tiempo total de sueño de ondas lentas, en tanto que la dosis repetida disminuye la duración de estas fases sin afectar la duración de la fase paradójica. No obstante, Barrat y cols. (1972) señalan que la duración de la fase de ondas lentas se mantiene por debajo de los límites normales en fumadores crónicos. Estos efectos se han reproducido en monos (Adams y cols., 1975). Feinberg y cols., (1976) concluyen en base a sus estudios, que la Cannabis podría agruparse dentro de las drogas hipnótico-sedantes, ya que éstas producen una disminución en la fase paradójica y la administración prolongada tiende a disminuir la etapa IV del sueño (ondas lentas), es decir, efectos que se producen por la Cannabis.

Observando estos resultados se concluye que efectivamente la cannabis se comporta como un hipnótico, aunque, tal como ocurre a menudo con estos compuestos, sus efectos sobre el sueño son indeseables. Otro hecho que salta a la vista es el de que se encuentran efectos diferenciales en la administración aguda y crónica de la Cannabis, fenómeno que discutiremos más adelante.

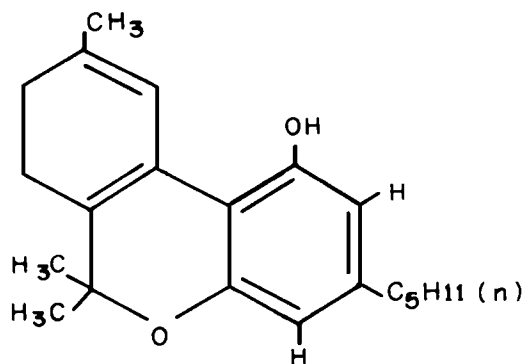
Es evidente que esta sustancia, al estar afectando el sueño, puede alterar el electroencefalograma. Efectivamente, en un estudio de Volavka y cols. (1971) se muestra que al inicio de los efectos, el registro tiende a la sincronía, con un aumento de ritmo alfa y escasos ritmos beta y teta; posteriormente aparecen ritmos lentos con incremento de los paroxismos que ya venían apareciendo. En registros con electrodos de profundidad, se ha demostrado que la Cannabis, a dosis elevadas, puede abolir el ritmo teta del hipocampo en conejos (Lipparini y cols., 1969) y que produce la aparición de espigas y poliespigas en la amígdala basolateral en gatos (Fernández-Guardiola y cols., 1976) y en las áreas septales en el mono (Cheth y cols., 1976). En forma semejante, los potenciales provocados por la estimulación luminosa, aun cuando muestran alteraciones, éstas no son muy claras; en humanos intoxicados sólo se ha encontrado un alargamiento en la latencia de la aparición de estos potenciales provocados (Lewis y cols., 1973). En cuanto a los efectos de la Cannabis sobre los neurotransmisores, los estudios llevados a cabo en animales, muestran que los niveles de serotonina aumentan (Truitt y cols., 1971b) y que las manipulaciones farmacológicas de este neurotransmisor modifican los efectos de la Cannabis (Adams y cols., 1975b). Este efecto sobre la serotonina podría ser debido a una reducción en la captura de dicho neurotransmisor (Banerjee y cols., 1975). Sin embargo, como estos autores lo indican, es probable que se afecte el contenido cerebral de otras aminas biogénicas.

Estudios Conductuales

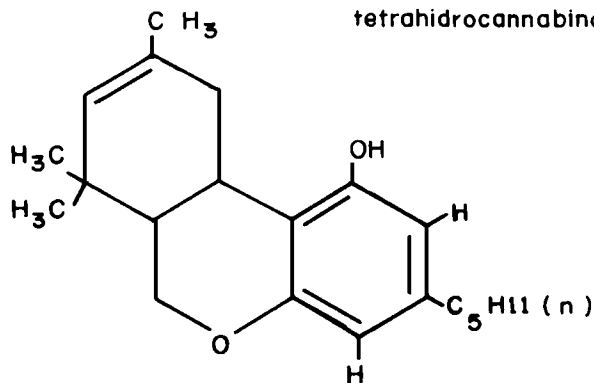
Existe diferencia de opiniones en cuanto a si la Cannabis es o no productora de agresividad. A juzgar por los reportes, esta sustancia puede producir agresividad bajo determinadas condiciones experimentales. En ratas, la administración de cannabis



Estructura general de los tetrahidrocannabinoles



delta - 9 - trans
tetrahidrocannabinol



delta - 8 - trans -
tetrahidrocannabinol

Fig. 2

o anfetamina produce agresividad cuando estos animales se han hecho previamente adictos a la morfina (Carlini y cols., 1972) o bien cuando se les ha privado de sueño paradójico (Carlini y cols., 1974) y también al administrárseles combinaciones de Delta-9-THC y anfetamina (Evan y cols., 1976). Desde luego que estos estudios no son concluyentes, pero dejan ver la posibilidad de que la interacción de la Cannabis con otros fármacos puede producir agresividad.

En lo que respecta a los estudios de conducta social en animales, los resultados son muy interesantes. Miller y cols., (1976) estudiando monos sometidos a un paradigma de evitación de tipo cooperativo, encontraron que la administración de 1.0 mg/kg de Delta-9-THC provocó en los animales "estimulados" (que debían responder con gesticulaciones), una disminución de la habilidad para gesticular y así avisar al mono receptor de la presencia del estímulo aversivo. Sin embargo, el mono receptor aumentó su capacidad para reconocer las señales. Este hallazgo podría tener alguna relación con lo reportado por Salzman y cols., (1976) quienes encontraron que la Cannabis reduce las reacciones hostiles en voluntarios sometidos a situaciones frustrantes, pero que ello depende de factores tales como la dosis, el medio ambiente y la naturaleza del estímulo frustrante, aunque parece claro que los factores determinantes de la reacción conductual son la actitud mental y las reacciones biológicas de los sujetos, y que el medio ambiente tiene poca influencia (Hollister y cols., 1975).

Las pruebas de evitación señalan que la Cannabis produce un incremento en la indiferencia al estímulo aversivo en la rata, aunque no parece tener un efecto en el aprendizaje de la evitación (Wasery cols., 1976), o en la discriminación de estímulos (Greenberg y cols., 1975); sin embargo, provoca un detrimento constante en la variabilidad de ejecución de pruebas de atención dividida (Macavoy y cols., 1975). Aún más, en estudios de coordinación se ha mostrado que el usuario crónico está más afectado que el no usuario cuando experimentalmente ha consumido Cannabis (Millstein y cols., 1975), y que presenta deficiencias en pruebas de retención de palabras (Gianutsos y cols., 1976).

Estos estudios dejan más incógnitas que respuestas. Sin embargo, dos hechos quedan claros: primero, que la Cannabis posee efectos en detrimento de la ejecución de tareas complejas, y segundo, que provoca una indiferencia al medio, tanto en animales de laboratorio como en el hombre.

Uno de los autores que ha resumido recientemente los efectos de la Cannabis es Graham (1976), quien señala que entre las experiencias subjetivas más frecuentes están las sensaciones de hambre y sed, sequedad de la boca y la garganta, palpitaciones y un sentimiento peculiar de empatía aumentada, tranquilidad y relajación. Son menos comunes la incoordinación motora y una incapacidad para comunicarse verbalmente. Ahora bien, la sensación de estar "elevado", se refiere a una combinación de mareo con la conservación de la conciencia del medio ambiente. Existen dos efectos repetitivos y que podrían tener un común denominador: son la ya mencionada incapacidad para comunicarse y la pérdida del sentido del tiempo. La administración de la Cannabis produce una disminución en la incorporación de aminoácidos a la célula, con la consecuente disminución en la formación de nucleótidos (Blevins y cols., 1976), además de afectar el consumo de oxígeno, el cual se

ve disminuido probablemente por una acción directa sobre el metabolismo oxidativo tisular y en mitocondrias aisladas (Chiu y cols., 1975). Como es bien sabido, el perturbar la formación de nucleótidos o la oxigenación tisular trae como consecuencia un bloqueo en la consolidación de la memoria. Este fenómeno ya ha sido demostrado por otros autores (Karniol y cols., 1975).

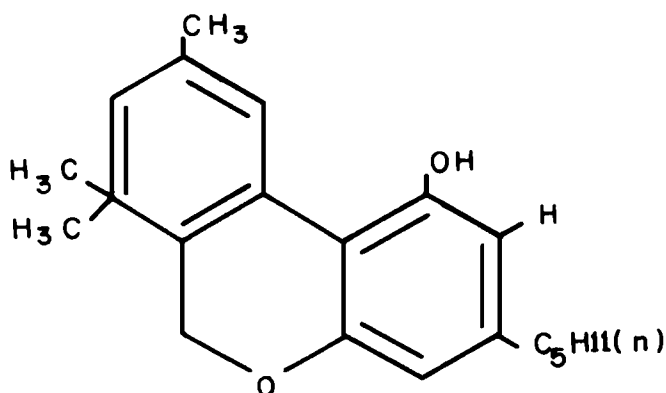
Tolerancia

Al discutir en esta revisión los efectos de la Cannabis sobre el sueño en sujetos humanos, se han señalado las diferencias entre efectos de la droga en usuarios ocasionales y crónicos, lo cual muestra que el uso crónico de esta sustancia produce el desarrollo de tolerancia farmacológica, además de que aparecen signos de "rebote" en cuanto al sueño durante la suspensión de la administración de la Cannabis (Feinberg y cols., 1976). No es este el único aspecto indicativo de la tolerancia, también los efectos autónomos de la droga disminuyen con la administración crónica; Jandhyala y cols., (1976) han demostrado en perros que la administración del Delta-9-THC durante siete días no produce los efectos cardiovasculares de las dosis iniciales. Efectos semejantes se han reportado en cuanto al peso corporal, el cual sigue una curva ascendente que sin embargo retorna a los niveles del inicio del experimento después de alrededor de 30 meses de intoxicación diaria (Huy y cols., 1976). Estos signos de tolerancia también se observan en cuanto a la motilidad intestinal, temperatura y actividad locomotora en ratones (Anderson y cols., 1975). En el hombre los efectos depresores respiratorios también muestran una disminución cuando la Cannabis se consume crónicamente (Belville y cols., 1976). Utilizando los derivados sintéticos que son más potentes que los naturales, se observa una disminución de los efectos cardiovasculares, respiratorios, y conductuales en el perro (Martin y cols., 1975) y un descenso de los efectos subjetivos en el hombre (Babor y cols., 1975). Esta disminución de la respuesta del organismo con la administración crónica de la Cannabis, ha sido relacionada, aunque no en forma concluyente, con un efecto metabólico sobre los mitocondrios hepáticos (Davis y cols., 1975).

Conclusiones

La Cannabis es una sustancia que ejerce efectos ya sea directos o indirectos en la mayor parte de los órganos y sistemas del organismo. La investigación biomédica y conductual no ha completado aún la enumeración de dichos efectos. Ciertamente algunos componentes de la Cannabis poseen propiedades que no son del todo indeseables y que pueden tener algunas aplicaciones de utilidad para la salud, siempre y cuando las prescripciones y dosificaciones reciban un control adecuado. Así es el caso del estudio de padecimientos tales como el glaucoma. Investigaciones recientes han demostrado que el Delta-9-THC disminuye la presión intraocular, por lo que puede ser de utilidad como auxiliar en el tratamiento de dicho mal (Hepler y cols., 1972; Shapiro y cols., 1974; Purnell y cols., 1975; Cuendet y cols., 1976).

Otro efecto peculiar de la Cannabis es sobre el sistema endócrino y gonadal. Esta droga puede producir cambios degenerativos en el tejido ovárico e inhibición de la luteinización, es decir, efectos antiestro-



Cannabinol

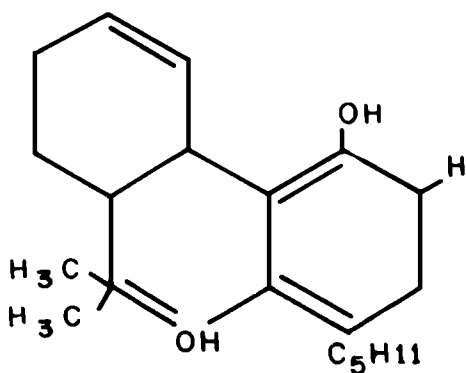


Fig 3 Cannabidiol

génicos (Dixit y cols., 1975, 1976). Estos efectos endócrinos parecen obedecer a un efecto directo sobre el eje hipotálamo-hipofisiario, ya que la Cannabis afecta también los niveles de cortisol y de hormona de crecimiento (Benowitz y cols., 1976). En usuarios ocasionales la Cannabis no afecta los niveles de testosterona, h. foliculoestimulante u h. luteinizante (Gushman y cols., 1976) y no afecta la fertilidad en ratas (Wright, 1976).

Otro aspecto que ha llamado la atención desde hace tiempo es la posible propiedad analgésica de la Cannabis. Con este fin se ha utilizado inhalada, ingerida o untada y encontrado resultados en ocasiones contradictorios. Gregg y cols., (1976a) estudiando la interacción de la Cannabis con la anestesia en cirugía oral, encontraron que había efectos claros de potencialización. Los pacientes que habían recibido Cannabidiol 72 horas antes de la cirugía, mostraron taquicardia en forma anormal en el periodo postoperatorio. En otro estudio del mismo autor, se señala que los usuarios crónicos de Cannabis muestran respuestas emocionales más intensas y por tanto indeseables cuando son sometidos a la anestesia para cirugía oral (Gregg y cols., 1976b), concluyendo tras de un estudio comparativo entre THC y diazepam y placebo, que su uso carece de ventajas aun como preanestésico (Gregg y cols., 1976c). En otros estudios puede observarse que algunos de los componentes de la Cannabis poseen efectos analgésicos; Sofía y cols., (1975), han elaborado una clasificación, basada en sus experiencias en la rata. El Cannabinol sería comparable a la aspirina, en tanto que el Cannabidiol carece de efectos. Estos autores sugieren que el Delta-9-THC y el extracto crudo de marihuana poseen efectos semejantes a los analgésicos narcóticos, mientras que el cannabinol podría ser comparable a los analgésicos no narcóticos. Los derivados de la Cannabis han sido estudiados en el hombre por el grupo de Fernández-Guardiola (1974c), determinando que el Delta-9-THC carece de efectos analgésicos.

Por otro lado, también se ha señalado que el Delta-9-THC posee propiedades antihistamínicas (Turker y cols., 1975), lo cual explicaría el efecto antitusígeno que se ha atribuido a esta sustancia (Gordon y cols., 1976).

Finalmente otro efecto interesante es que el Beta-9-THC disminuye el número de convulsiones espontáneas en roedores del género Gerbillus, pero este fenómeno está sujeto al desarrollo de tolerancia, por lo que para obtener el efecto deseado en forma crónica se requieren dosis tóxicas. Resultados semejantes se han reportado usando el Delta-9-THC y sus derivados hidroxilados en la rana (Karler y cols., 1974; Cox y cols., 1975) y en pollos (Johnson y cols., 1975).

La Cannabis plantea muchas incógnitas aun cuando se conoce un gran número de sus efectos, los cuales invariablemente están relacionados con la dosis. Desafortunadamente, al tratar de determinar los posibles efectos benéficos de la planta, se observa que las dosis que podrían tener algún efecto terapéutico, por lo general producen los efectos indeseables de la droga. Esto plantea la necesidad de agotar los recursos de la investigación biomédica y conductual a fin de lograr el control de las dosis y los efectos, para lo cual se cuenta con el estudio exhaustivo tanto de los compuestos naturales y sus derivados metabólicos como el de los compuestos sintéticos de la Cannabis.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, P.M., BARRAT, E.S.: *Effects of chronic marijuana administration of stages of primate sleep-wakefulness*, Biol. Psychiatry 10:315-322, 1975 a.
2. ADAMS, P.M., BARRATT, E.S.: *Role of biogenic amines in the effects of marijuana on EEG patterns in cats*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 39:621-625, 1975 b.
3. ANDERSON, P.H., JACKSON, D.M., CHESHER, G.B., MALOR, R.: *Tolerance to the effect of delta-9-Tetrahydrocannabinol in mice on intestinal motility, temperature and locomotor activity*, Psychopharmacology 43:31-16, 1975.
4. BABOR, T.F., MENDELSON, J.H., GREENBERG, F., KUEHNLE, J.C.: *Marijuana consumption and tolerance to physiological subjective effects*, Arch. Gen. Psychiatry. 32:1548-1552, 1975.
5. BARRAT, E., BEAVER, W., WHITE, R.: *The effects of the chronic use of marijuana on sleep and perceptual-motor performance in humans*, Current Research in Marijuana. M. Lewis. (Ed.) Academic Press. New York and London, 1972, p. 163.
6. BANERJEE, S.P., SNYDER, S.H., MECHOULAM, R.: *Cannabinoids: influence on neurotransmitter uptake in rat brain synaptosomes*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 194:74-81, 1975.
7. VELVILLE, J.W., GASSER, J.C., MIYAKE, T., AGLEH, K.: *Tolerance to respiratory effects of marijuana in man*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 197:326-331, 1976.
8. BENOWITZ, N.L., JONES, R.T., LERNER, C.B.: *Depression of growth hormone and cortisol response to insulin-induced hypoglycemia after prolonged oral delta-9-tetrahydrocannabinol administration in man*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 42:938-941, 1976.
9. BLEVINS, R.D., REGAN, J.D.: *Delta-9-Tetrahydrocannabinol: Effect on macromolecular synthesis in human and other mammalian cells*, Arch. Toxicol. (Berl). 35:127-135, 1976.
10. CARLINI, E.A., GONZALEZ, C.: *Agresive behavior induced by marihuana compounds and amphetamine in rats previously made dependent on morphine*, Experientia. 20:242-243, 1972.
11. CARLINI, E.A., LEITE, I.C., TANNHAUSER, M., BERARDI, A.C.: *Cannabidiol and cannabis sativa extract protect mice against convulsive agents*, J. Pharm. Pharmacol. 25:664-665, 1973.
12. CARLINI, E.A., LINDSEY, C., MUSTY, R.E., MONTI, J.M.: *Marijuana aggressiveness in REM sleep deprived rats: Neurochemical and Neurophysiological correlates*, en la International Conference on the Pharmacology of Cannabis, patrocinado por el National Institute on Drug Abuse. Savannah, Georgia, p. 4, 1974.
13. CHIU, P., KARLER, R., CRAVEN, C., OLSEN, D.M., TURKARNIS, S.A.: *The influence of delta-9-Tetrahydrocannabinol, cannabinol and cannabidiol on tissue oxygen consumption*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 12:267-286, 1975.
14. COX, B., TEN HAM, M., LASKOTA, W. J., LOMAX, P.: *The anticonvulsant activity of cannabinoids in seizure sensitive Gerbils*, Proc. West. Pharmacol. Soc. 18:154-157, 1975.
15. CUENDET, J.F., SHAPIRO, D., CALANCA, A., FAGGIONI, R., CUCREY, N.: *Action du delta-9-tetrahydrocannabinol sur l'ophthalmotonus*, Francois, J., Schweitzer, N.M.J., Streiff, E.B. (Eds). Ophthalmological, Basel (Suiza), 172:122-127, 1976.
16. CUSHMAN, JR. P.: *Plasma testosterone levels in healthy male marihuana smokers*, Amer. J. Drug Alcohol Abuse 2:269-275, 1975.
17. DALTON, W.S., MARTZ, R., LEMBERGER, L., RODDA, B.E., FORNEY, R.B.: *Influence of cannabidiol on delta-9-Tetrahydrocannabinol effects*, Clin. Pharmacol. Ther. 19:300-309, 1976.
18. DAVIS, W.M., BORGES, S.A.: *Tolerance to the effect of delta-9-Tetrahydrocannabinol on conditioned behavior: role of treatment interval and influence of microsomal metabolism*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 213:97-112, 1975.
19. DIXIT, V.P., ARYA, M., LOHIYA, N.K.: *The effect of chronically administered cannabis extract on the female genital tract of mice and rats*, Endocrinologie 66:365-368, 1975.
20. DIXIT, V.P., ARYA, M., LOHIYA, N.K.: *Mechanism of action of chronically administered cannabis extract on the female genital tract of "Gerbils Meriones Hurrinae"*, Indian, J. Physiol. Pharmacol. 20:38-41, 1976.
21. DOMINO, E.F., HARDMAN, H.F., SEEVERS, M.H.: *Central nervous system actions of some synthetic tetrahydrocannabinol derivatives*, Pharmacological Reviews 23:317-336, 1971.
22. EMBODEN, W.A. JR.: *Ritual use of cannabis sativa L.: a historical ethnographic survey*, en: Furst P.T. (ed) *Flesh of the Gods*. Praeger N.Y., 214-236, 1972.
23. EVANS, M.A., HARBISON, R.D., BROWN, D.J., FORNEY, R.B.: *Stimulant actions of delta-9-Tetrahydrocannabinol in mice*, Psychopharmacology 50:245-250, 1976.
24. FAVELA-ALVAREZ, E.: *Estudio analítico de diferentes muestras de cannabis cultivadas en el país*, Cuadernos Científicos CEMEF 3:79-110, 1975.
25. FEINBERG, I., JONES, R., WALKER, J., CARNESS, C., FLOYD, I.: *Effects of marihuana extract and tetrahydrocannabinol on electroencephalographic sleep patterns*, Clin. Pharmacol. Ther. 19:782-794, 1976.
26. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., CONTRERAS, C.M., SOLIS, H., CONDES, M., GONZALEZ, M.T.: *Estudio poligráfico del sueño en el hombre bajo intoxicación aguda y crónica con marihuana*, Cuadernos Científicos CEMEF 1:49-63, 1974 a.
27. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., CONTRERAS, C.M., SOLIS, H., CONDES, M., GONZALEZ-ESTRADA, M.T.: *Polygraphic recording of all night sleep in humans under chronic and acute intoxication with marijuana*, Report of the Committee on Drug Abuse of the National Academy of Sciences Washington, 172-186, 1974 b.
28. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., OSTROSKY, F., CONDES, M., ZAPATA, A., SOLIS, H.: *Umbral del dolor térmico-cutáneo en el hombre: modificaciones producidas por la marihuana*, Cuadernos Científicos CEMEF 1: 23-34, 1974 c.
29. FERNANDEZ-GUARDIOLA, A., SALGADO, A., CONTRERAS, C.M., CONDES, M., GONZALEZ-ESTRADA, M.T., SOLIS, H., CALVO, J.M., AYALA, I.: *Multitunit activity and polygraphic recording of the pharmacology effects of delta-9-THC*, en: The pharmacology of Marihuana. Braude M.C., and Szara, S. (Eus) Raven Press, New York, 335-343, 1976.
30. FORNEY, R.B.: *Toxicology of marihuana*, Pharmacological Reviews 23: 279-284, 1971.
31. GAONI, Y., MECHOULAM, R.: *Isolation, structure and partial synthesis of active constituent of hashish*, Amer. Chem. Soc. 86:1646-1647, 1964.
32. GARRIOT, J.C., KING, L.J., FORNEY, P.B., HUGHES, I.W.: *Effects of some tetrahydrocannabinols on hexobarbital sleeping time and amphetamine induced hyperactivity in mice*, Life Science 6:2119-2128, 1967.
33. GUIANUTSOS, R., LITWACK, A.R.: *Chronic marihuana smokers show reduce coding into long term storage*, Bull. Psychonomic, Soc. 7:277-279, 1976.
34. GORDON, R., GORDON, R.J., SOFIA, D.: *Antitussive activity of some naturally occurring cannabinoids in anesthetized cats*, Eur. J. Pharmacol. 35:309-313, 1976.
35. GRAHAM, J.D.P.: *The effect of cannabis on A.: The mind of man: B: Animal Behavior Cannabis and health*, Graham,

- J.D.P. (ed) Academic Press, London, New York, San Francisco, 121-142, 1976.
36. GREENBERG, I. KUHN, D., APPEL, J.B.: *Comparison of the discriminative stimulus properties of delta-9-THC and psilocybin in rats*, Pharmacol. Biochem. Behav. 3:931-934, 1975.
 37. GREGG, J.M., CAMPBELL, R.L., LEVIN, K.J., GHIA, J., ELLIOTT, R.A.: *Cardiovascular effects of cannabinal during oral surgery*, Anesth. Analg. (Cleve) 55:203-213, 1976 a.
 38. GREGG, J.M., SMALL, E.W., MOORE, R., RAFF, D., TOOMEY, T.C.: *Emotional response to intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol during oral surgery*, J. Oral Sur. 34:301-313, 1976 b.
 39. GREGG, J.M., CAMPBELL, R.L., LEVIN, K.J., GHIA, J., ELLIOT, R.A.: *Cardiovascular effects of cannabinal during Oral Surgery*, Anesth Analg: Curr. Res 55: 203-213, 1976 c.
 40. HARDMAN, H.F., DOMINO, E.F., SEEVERS, M.H.: *General pharmacological actions of some synthetic tetrahydrocannabinol derivatives*, Pharmacological Reviews 23:295-315, 1971.
 41. HEAT, R.G.: *Marihuana and delta-9-THC: Acute and chronic effects on brain function of monkeys*, en: Pharmacology of Marihuana. en: Braude and S. Szara (eds) Raven Press, New York, 345-356, 1976.
 42. HEPLER, S.R., FRANK, J.M., UNGERLEIDER, J.T.: *Pupillary constriction after marijuana smoking*, Am. J. Ophthal. 74:1185-1190, 1972.
 43. HOCHMAN, J.S., BRILL, N.O.: *Marijuana intoxication: pharmacological and psychological factors*, Dis. Nerv. Syst. 32:676-679, 1971.
 44. HOLLISTER, L.E., RICHARDS, R.K., GILLESPIE, H.K.: *Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexyl in man*, Clin. Pharmacol. Theraph. 9:783, 1968.
 45. HOLLISTER, L.E.: *Action of various marihuana derivatives in man*, Pharmacological Reviews 23:349-357, 1971.
 46. HOLLISTER, L.E., GILLESPIE, H.K.: *Action of delta-9-THC. An approach to the active metabolite hypothesis*, Clin. Pharmacol. Ther. 18: 714-719, 1975
 47. HUY, N.D., ROY, P.E.: *Inhalation of tobacco and marijuana in dog over a period of 30 months: effect on body weight, food intake and organs weight*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 13: 465-472, 1976.
 48. ISBELL, H., GORODETZKY, C.W., JASINISKI, D., CLAUSSEN, U., VOIM SPULAK, F., KORTE, F.: *Effects of (-) delta-9-trans-THC in man*, Psychopharmacologia (Berl) 11:184-188, 1967.
 49. JANDHYALA, B.S., MALLOY, K.P., BUCKLEY, J.P.: *Effects of chronic administration of delta-9-THC on the heart rate of mongrel dogs*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 14:201-204, 1976.
 50. JONES, R.T., STONE, G.C.: *Psychological studies of marijuana and alcohol in man*, Psychopharmacologia (Berl) 18:108-117, 1970.
 51. JONES, G., PERTWEE, R.A.: *A metabolic interaction in vivo between cannabidiol and Delta-9-tetrahydrocannabinol*, Br. J. Pharmacol. 45:375-377, 1972.
 52. JOHNSON, D.D., MCNEILL, J.R., CRAWFORD, R.D., WILCOX, W.C.: *Epileptiform seizures in domestic fowl. V. The anticonvulsant activity of delta-9-THC*, Can J. Physiol. Pharmacol. 53:1007-1013, 1975.
 53. KARNIOL, I.G., CARLINI, E.A.: *Pharmacological interaction between cannabidiol and delta-9-THC*, Psychopharmacology 33:53-70, 1973.
 54. KARNIOL, I.G., SHIRAKAWA I., TAKAHASHI, R.N., KNOBEL, E., MUSTY, R.E.: *Effects of delta-9-THC and cannabinal in man*, Pharmacology: 13:502-512, 1975.
 55. KARLER, R., CELY, W., TURKANIS, S.A.: *Anticonvulsant activity of delta-9-THC and its 11-hydroxy and 9-alpha, 11-dihydroxy metabolites in the frog*, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 9: 441-452, 1974.
 56. KLEIN, F.K., RAPAPORT, H., ELLIOTT, H.W.: *Cannabis alkaloids*, Nature: 232:258-259, 1971.
 57. KRANTZ, J.C., Jr., Berger, H.J., WELCH, B.L.: *Blockade of (-)-transdelta-9-THC depressant effect by cannabinal in mice*, Am. J. Pharm. 143:149-152, 1971.
 58. LEMBERGER, L., TAMARKIN, N. R., AXELROD, J., KOPIN, I.J.: *Delta-9-THC: metabolism and disposition in long-term marihuana smokers*, Science 173:72, 1971 a.
 59. LEMBERGER, L., AXELROD, J., KOPIN, I.J.: *Metabolism and disposition of delta-9-THC in man*, Pharmacological Reviews 23:371-380, 1971 b.
 60. LEVY, S., McCALLUM, N.K.: *Cannabinal and its pharmacokinetic interaction with delta-1-THC*, Experientia 31:1268-1269, 1975.
 61. LEWIS, E.G., DUSTMAN, R.E., PETERS, B.A., STRAIGHT, R.C., BECK, E.C.: *The effects of varying doses of delta-9-THC on the human visual and somatosensory evoked response*, Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 35:347-354, 1973.
 62. LIPPARINI, F., DECAVOLIS, A., LONGO, V.A.: *Neuropharmacological investigation of some trans-THC derivatives*, Physiol. Behav. 4:527-532, 1969.
 63. MACAVOY, M.G., MARKS, D.F.: *Divided attention performance of cannabis users and non-users following cannabis and alcohol*, Psychopharmacologia. 44:147-152, 1975.
 64. MARTIN, B.R., DEWEY, W.L., HARRIS, L.S., BECKNER, J.: *Marihuana-like activity of new synthetic tetrahydrocannabinols*, Pharmacol. Biochem. Behav. 3:849-853, 1975.
 65. MC. ISAAC, W.M., FLITCHIE, G.E., IDAMPAAN-HEIKKILA, J.E., MO., B.T.: *Distribution of marihuana in monkey brain and concomitant behavioral effects*, Nature 230:593-594, 1971.
 66. MECHOULAM, R., McCALLUM, N. R., LANDER, N., YAGEN, B., BEN-ZVI, Z., LEVY, S.: *Aspects of cannabis chemistry and metabolism*, en: The pharmacology of Marihuana. Braude, M.C., and Szara, S. (Eds). Raven Press, New York, 39-46, 1976.
 67. MILLER, R.E., DEETS, A.C.: *Delta-9-THC and nonverbal communication in monkeys*, Psychopharmacology. 48:53-8, 1976.
 68. MILSTEIN, S.L., MACCANNELL, K., KARR, G., CLARK, S.: *Marijuana-produced impairments in coordination, Experienced and non experienced subjects*, J. Nerv. Ment. Dis. 161:26-31, 1975.
 69. PATON, W.D.M.: *The pharmacology of cannabis in animals*, en: Marijuana Chemistry, Pharmacology, Metabolism and clinical effects. Mechoulam R. (Ed) Academic Press. New York, 191-285, 1973.
 70. PETERS, B.A., LEWIS, E.G., DUSTMAN, R.E., STRAIGHT, R.C., BECK, E.C.: *Sensory Perceptual, motor and cognitive functioning and subjective reports following oral administration of delta-9-THC*, Psychopharmacologia. 47:141-148, 1976.
 71. PETRZILKA, I., SIKEMER, C.: *Components of Hashish. II Synthesis of (-)-delta *1-3-4-transtetrahydrocannabinol and (+) delta *1,-3, 4 transtetrahydrocannabinol*, Helv. Chim. Acta 50:1416-1419, 1967.
 72. PIVIK, R.T., ZARCONI, V., DEMENT, W.C., HOLLISTER, L.E.: *Delta-9-Tetrahydrocannabinol and synhexyl: effects on human sleep patterns*, Clin. Phar. Therap. 13:426, 1972.
 73. PURNELL, W.D., GREGG, J.M.: *Delta-9-THC, euphoria and intraocular pressure in man*, Ann. Ophthalmol. 7:921-923, 1975.
 74. REYNOLDS, J.R.: *Therapeutic uses and toxic effects of cannabis indica*, Lancet, 1:637-638, 1800.

75. SALZMAN, C., VANDER KOLK, B.A., SHADER, R.I.: *Marijuana and hostility in a small group setting*, Am. J. Psychiatry 133:1029-1033, 1976.
76. SHAPIRO, D.: *The ocular manifestation of the cannabinoids*, Ophthalmologica. 168:366-369, 1974.
77. SNYDER, S.H.: *What have we forgotten about pot*. New York Times Magazine p. 26, dec. 13, 1970.
78. SMALL, E.: *American Law and the species problem in cannabis*, Science and Semantics. Bulletin on Narcotics 27:1-17, 1975.
79. SOFIA, R.D., WASSAR, H.B., KNOBLOCH, L.C.: *Comparative analgesic activity of various naturally occurring cannabinoids in mice and rats*, Psychopharmacologia. 40:285-295, 1975.
80. TASSINARI, C.A., AMBROSETTO, G., GASTAUT, H.: *Clinical and polygraphic studies during wakefulness and sleeps of high doses of marijuana and delta-9-THC in man*, en la International Conference on the Pharmacology of Cannabis, patrocinado por el National Institute on Drug Abuse. Savannah, Georgia, p. 51, 1974.
81. TEN HAM, M., LOSKOTA, W.J., LOMAX, P.: *Acute and chronic effects of beta-9-THC on seizures in the Gerbil*, Europ. J. Pharmacol. 31:148-152, 1975.
82. TURKANIS, S.A., CELY, W., ULSAN, D.M., KARLER, R.: *Anti-convulsant properties of cannabidiol*, Experientia, 29:1368-1369, 1974.
83. TURKER, R.K., HAYMAKALAN, S., ERCAN, Z. S.: *Antihistaminic action of (-)-trans-delta-9-THC*, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 214: 254-262, 1975.
84. TRUITT, E.B. Jr.: *Pharmacological activity in a metabolite of 1-transdelta-THC*, (abstr) Fed. Proc. 29:619, 1970.
85. TRUITT, E.B. Jr.: *Biological disposition of tetrahydrocannabinols*, Pharmacological Reviews 23:273-279, 1971 a.
86. TRUITT, E.B. ANDERSON, S.M.: *Biogenic amine alteration produced in the brain by tetrahydrocannabinols and their metabolites*, Annals of the New York Academy of Sciences, 191:206-215, 1971 b
87. VAN KLINGEREN, B., TEN HAN, M.: *Antibacterial activity of delta-9-THC and cannabidiol*, Antonie van Leeuwenhoek 42:9-12, 1976.
88. VOLAVKA, J., DORNBUSH, R., FELDSTEIN, S., CLARE, G., ZAKS, A., FINK, M., FREEDMAN, A.M.: *Marijuana EEG and Behavior*. Annals of the New York Academy of Science. 191. Marijuana: Chemistry, Pharmacology and patterns of social use, Ed. Staff, Nueva York, 206-215, 1971.
89. WALLER, C.W.: *Chemistry of marihuana*, Pharmacological Reviews 23:265-271, 1971.
90. WASER, PG., MARTIN, A., HEER-CARCANO, L.: *The effect of delta-9-THC and LSD on the acquisition of an active avoidance response in the rat*, Psychopharmacologia 46:249-254, 1976.
91. WILLIAMS, E.G., HIMMELSBACH, C.K., WIKLER, A., RUBLE, D.C., LLOYD, B.N.: *Studies on marijuana and pyrahexyl compound*, Public Health Reports, 61:1059-1083, 1946.
92. WRIGHT P.L.: *Reproductive and Teratologic studies with delta-9-THC and Crude Marijuana extract*, Toxicology and Applied Pharmacology 38:223-235, 1976.