

Artículo de Revisión

Cannabis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Una Exploración del Potencial Medicinal

Kevin Antonio Cárdenas-Noriega¹, Jessica Torres Covarrubias¹, Adolfo Soto-Domínguez², Raymundo A. Pérez-Hernández³, Miguel A. Flores Villalobos⁴, Gustavo Hernandez Vidal¹, Aimé Jazmín Garza Arredondo^{1*}, Uziel Castillo-Velázquez^{1*}

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León. Posgrado Conjunto Agronomía-Veterinaria PCAV.

² Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Medicina

³ Universidad Autónoma de Nuevo León. Facultad de Ciencias Biológicas, UANL.

⁴ Universidad Autónoma de Chihuahua, UACH. Facultad Ciencias Químicas,

*Autor para correspondencia: E-Mail uziel.castillovl@uanl.edu.mx y aimé.jazmin@hotmail.com

Abstract: Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba afecciones de inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Éstas se ocurren tanto en humanos como en otros animales y su prevalencia varía globalmente. Aunque su etiología exacta permanece incierta, se acepta que resultan de una interacción compleja entre el sistema inmunológico, microbiota intestinal, susceptibilidad genética y factores ambientales. El tratamiento farmacológico convencional no asegura beneficios a largo plazo. Recientemente, se ha investigado el uso de compuestos naturales de plantas, como los cannabinoides del cannabis (*Cannabis sativa* L.), como potenciales agentes terapéuticos para EII. Los fitocannabinoides interactúan con la endocannabinoidoma, que desempeña un papel crucial en la salud gastrointestinal y en la modulación de los procesos patológicos como la inflamación crónica. En el presente trabajo abordaremos las características de la EII, la planta de cannabis, su potencial terapéutico y su historia de uso medicinal por la humanidad.

Keywords: colitis; gastrointestinal; cannabinoides; endocannabinoidoma; sistema endocannabinoides;

1. Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal agrupa enfermedades diferentes pero que comparten características en común. Principalmente distinguidas como colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), son procesos de inflamación crónica que afectan a diferentes partes del tracto gastrointestinal (Saez et al., 2023). Estas enteropatías han sido descritas tanto en humanos como en animales (Jergens and Simpson, 2012) y están presentes en diferentes proporciones en todo el mundo (Malik, 2015). Su etiología permanece incierta pero se sugiere que es debido a una interacción errónea entre el sistema inmune, el microbioma intestinal y la susceptibilidad genética de los individuos, así como detonantes ambientales (Lu et al., 2022; Malik, 2015). El tratamiento farmacológico convencional implica el uso de inmunosupresores, principalmente. Sin embargo, su uso no ha logrado mantener un beneficio a largo plazo o evitar el requerimiento de cirugía (Malik, 2015; Seyedian et al., 2019). Se ha investigado el uso de compuestos naturales provenientes de plantas como agentes potencialmente benéficos para el tratamiento de los signos de estas enfermedades. La planta de cannabis, más específicamente los cannabinoides, se han propuesto como elementos terapéuticos con considerable potencial para este objetivo (Nduma et al., 2023). Su uso por el ser humano data de milenios atrás en donde diferentes partes de la planta fueron utilizadas por civilizaciones en todo el mundo para usos diversos, entre los que destacan los usos medicinales (Russo, 2015). Avances científicos han elucidado parte de los complejos mecanismos bajo los cuales los compuestos de la planta de cannabis, como los fitocannabinoides, interactúan con la fisiología animal y muestran efectos medicinales. Esto ocurre a través de la recientemente denominada "Endocannabinoidoma" (eCBoma) (Ishiguro, 2023). Sus componentes se encuentran distribuidos en todo el tracto gastrointestinal y tienen actividades importantes en la salud y durante eventos patológicos como la inflamación crónica. Con base en esto se han postulado a los fitocannabinoides, y otros agentes que modulen la actividad de la eCBoma, como potencialmente benéficos para el tratamiento de la EII (Couch et al., 2018). En la presente revisión literaria se exponen los principales puntos entorno a la enfermedad inflamatoria intestinal y el potencial de la planta de cannabis de contrarrestarla, así como la historia de esta planta junto al ser humano.

2. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o *Inflammatory Bowel Disease (IBD)* es un término que engloba un grupo de enfermedades heterogéneas que implican cronicidad e inflamación recurrente del tracto gastrointestinal de etiología y patogénesis exactas desconocidas. Clínicamente se clasifica como enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerativa (CU), basado en los síntomas, localización de la enfermedad y sus características histopatológicas. La CU causa inflamación de larga duración y afección ulcerativa superficial en el colon; mientras que la EC es transmural y se asocia a la formación de granulomas, además de poderse presentar en cualquier parte del tracto gastrointestinal (Saez et al., 2023). Las enteropatías englobadas en la EII tienen características en común y han sido descritas en animales y humanos (Jergens and Simpson, 2012). Ambas clasificaciones bien establecidas de la enfermedad (CU y EC) se caracterizan por remisiones y recaídas con complejas interacciones genéticas, medio ambientales y de la respuesta inmune (Eltantawy et al., 2023). Su presencia es en todo el mundo (Figura 1) (Malik, 2015) y se acepta que es una enfermedad mediada por una respuesta inmune anormal contra la microbioma en individuos genéticamente susceptibles (Figura 2) (Lu et al., 2022).



Figura 1: Tendencias de la incidencia de EII en el mundo. Traducido de (Malik, 2015).

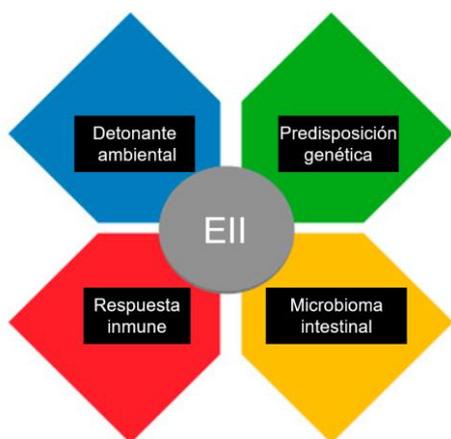


Figura 2: Mecanismo de EII. Traducido de (Malik, 2015).

2.1. Factores de riesgo

Numerosos factores de riesgo han sido asociados a la incidencia de la EII. Algunas de estas asociaciones parecen ser causales mientras que otras tienen una relación más directa. Los detonantes ambientales juegan un papel importante,

tales como antígenos externos, virus, bacterias, componentes de la dieta, autoantígenos, predisposición genética, microbiota intestinal y sus alteraciones (como por antibióticos), dieta, obesidad, fármacos, infecciones, higiene, estrés, entre otros (Eltantawy et al., 2023; Malik, 2015).

2.2. Pato-fisiología

En el tracto gastrointestinal existe un ecosistema de entre 300 a 500 especies de bacterias que ahí habitan. El sistema inmune desempeña una tarea crucial al mantener un equilibrio entre su propia actividad y este ecosistema, de manera que no se desencadene una respuesta inmune específica en contra de esta vasta población de bacterias comensales. En la EII se ha asociado la desregulación de este delicado balance (de Mattos et al., 2015). Tras los daños ocurridos en la EII, que pueden ser provocados por agentes infecciosos, compuestos químicos o alteraciones metabólicas ocasionadas por la dieta, su consiguiente resolución es aspecto fundamental. La incapacidad para resolver este daño es característica de la enfermedad, donde tanto el daño como la reacción de respuesta inflamatoria, que resulta ser deficiente, se perpetúan. Esto se ve respaldado por fallas en los mecanismos de tolerancia hacia los microorganismos comensales o señales propias del tejido dañado. No obstante, es incierto si las alteraciones en la barrera epitelial ocurren antes o después del proceso inflamatorio (Saez et al., 2023). Existen sistemas que clasifican las presentaciones de la enfermedad en función de su estadio y su localización. Sin embargo, la amplia variedad de presentaciones clínicas limita la confiabilidad de estos sistemas, a pesar de su uso común (de Mattos et al., 2015). Los signos clínicos pueden variar en severidad y no se restringen necesariamente al tracto gastrointestinal. Los principales, aunque no únicos, signos clínicos incluyen dolor de intensidad variable, diarrea, fiebre, malnutrición, debilidad, fatiga, cambios de peso, heces o diarrea con sangre, hemorragias, desórdenes del crecimiento pediátrico, daños a otros órganos, siendo más severos en la enfermedad de Crohn (Seyedian et al., 2019). Finalmente, se ha asociado a la inflamación crónica del colon el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR) inducido por inflamación (Shah and Itzkowitz, 2022).

2.3. Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico debe estar basado en evidencia clínica, endoscópica, de laboratorio y de imagen. La prueba de referencia actual es por endoscopia, en donde se detecta y mide el grado de inflamación. No obstante, es una opción costosa e incómoda para el paciente. Otras pruebas de apoyo pueden ser rutinarios como el examen físico, pruebas de laboratorio como conteo sanguíneo completo, ritmo de sedimentación eritrocitaria, proteína C-reactiva, albumina, hierro, ferritina y examen de heces; ultrasonido abdominal, resonancia magnética, exámenes radiológicos y capsula endoscópica (Yamamoto-Furusho et al., 2017). El tratamiento tiene como objetivo principal eliminar o detener los síntomas o el progreso de la enfermedad, así como mejorar la salud del paciente y evitar el tratamiento quirúrgico, reducir los efectos secundarios y el envenenamiento por medicamentos y proveer apoyo nutricional (Seyedian et al., 2019). Las principales estrategias farmacológicas se basan en el uso de aminosalicilatos, corticoesteroides o ciclosporinas e incluso la manipulación del microbioma (de Mattos et al., 2015). Si los pacientes no son responsivos se puede optar por inhibidores de la calcineurina, tracolimus, inhibidores de TNF α o anticuerpos, entre otros, con resultados útiles pero generalmente poco efectivos (Seyedian et al., 2019). Sin embargo, la terapia convencional no ha logrado eliminar la necesidad de intervención quirúrgica del todo (Malik, 2015). Además, los efectos secundarios como la inmunosupresión y vulnerabilidad a infecciones, daño a órganos, altos costos o requerimiento de tecnología más avanzadas son de considerarse (de Mattos et al., 2015). Se ha probado el uso de diferentes plantas que han mostrado potencial para el tratamiento de la EII como baicaleína, berberina, indigo naturalis, andrografólido, curcumina, bromeliana, entre otros, con resultados variables e interesantes (Guo et al., 2017). Se ha estudiado a la planta de mariguana (*Cannabis sativa* L.) como posible candidato en el tratamiento de la EII. Las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de sus compuestos, como cannabinoides y terpenos, se han catalogado con potencial benéfico como elemento terapéutico en enfermedades como cáncer e inflamación crónica, entre otras. Aunque, debido a su potencial abuso y los problemas a la salud que esto conlleva, su uso es tema de controversia (Nduma et al., 2023).

3. La planta de cannabis

La planta mariguana, (*Cannabis sativa* L.) ha tenido presencia junto al ser humano durante milenios. Dos lugares parecen ser la cuna de los orígenes de la planta: las laderas de los Himalayas y las llanuras de Pamir y se cree que fue la primera planta domesticada por la humanidad. La evidencia más antigua de su cultivo data de una sogá de cáñamo

de hace 26,000 años a.C en la Republica Checa (Hourfane et al., 2023). Otro hallazgo más reciente la sitúa hace alrededor de 10,000 años atrás en China en donde, de acuerdo con evidencia arqueológica, se utilizaba para obtención de alimento y fibras. Evidencia de su uso como elemento medicinal o alimenticio se ha encontrado presente en civilizaciones antiguas como Egipto, en momias; por los antiguos griegos y los escitas. Entre un gran número de otras civilizaciones. Sus propiedades psicoactivas no se conocían aún en el mundo occidental, sus principales usos eran para la obtención de fibras y alimento. Fue hasta 1840 cuando se introdujo su uso medicinal en Europa. Su popularidad aumentó considerablemente en Europa y Estados Unidos, encontrándose en formulaciones medicinales diversas como calambres menstruales, asma, insomnio, como apoyo en la labor de parto, migrañas, infecciones de garganta y abstinencia del uso de opio (Klumpers and Thacker, 2019). La planta para sus diversos usos hizo su primera aparición en el continente Americano a través de Chile, en 1545; y Canadá, en 1606 (ElSohly et al., 2017). Su adaptabilidad a diferentes climas la ha llevado a una distribución mundial. Los registros históricos revelan que la planta ha sido utilizada como fuente de fibra, alimento, aceites, elemento recreativo, religioso, alimento para ganado y para el cuidado de piel y cabello. Además de su uso como elemento medicinal, en donde se ha destacado su uso terapéutico para el tratamiento de dolor crónico, depresión e inflamación (Hourfane et al., 2023). El contexto en el que el cannabis apareció por primera vez permanece incierto y se ha mencionado que posiblemente ocurrió simultáneamente en numerosas ocasiones y lugares (Russo, 2015). En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestran apariciones remarcables de la planta de cannabis en la historia de la humanidad, así como los descubrimientos más importantes a raíz de ella.

Tabla 1: Cronología del cannabis.

2700 a. C.	La tradición oral en Shen Nong Ben Cao Jing señala efectos alucinatorios, estimulación del apetito, efectos tónicos y antisenilidad.	
2000 a. C.	Semillas de cannabis en Margiana, sitio proto-zoroástrico, parte de ritos religiosos.	
1800a. C.	30 citas de la antigua Sumeria y Akkadia por dolor, epilepsia, neuralgia y pediculicida.	
1534 a. C.	Papiro de Ebers, Egipto, para contracciones vaginales, condiciones oftalmológicas, etc.	
1500 a. C.	Atharva Veda señala que bhangha "nos libera de la ansiedad".	
750 a.C.	Kaneh bosem (caña aromática) es parte del aceite de santa unción de los Hebreos (Exodus 30:22-25)	(Russo, 2015)
700 a.C.	Alijo de cannabis de las tumbas de Yanghai, Xinjiang; los análisis bioquímicos y genómicos demuestran el quimiotipo THC	
600 a.C.	Persia: Avesta señala el uso ritual y en combinación para producir abortos espontáneos	
450 a.C.	Intoxicación en sitios funerarios en Asia Central, subsecuentemente documentado en tumbas congeladas en Siberia.	
214 a. C.	Erh-Ya, China describe el estatus dioico, la superioridad de machos para fibra, hembras por la intoxicación.	

Primer siglo de nuestra era	El jugo extraído de él cuando está verde e instilado es apropiado para los dolores de oído.
Primer siglo de nuestra era	Plinio el Viejo señala gelotofilia ("Hojas de risa" de Bactria) que produce alucinaciones; también infusión de cáñamo para aflojamiento en bestias de carga, raíz para contracturas articulares y gota, hierba para quemaduras.
Segundo siglo de nuestra era	Gales señala a las hojas para flatos y jugo de semillas para otalgia, dolor crónico.
Segundo siglo de nuestra era	Hua-Tho en China señala su uso en el vino como anestésico / analgésico quirúrgico.
Finales del segundo siglo	Libro médico egipcio Fayyum para tumores.
350 d.C.	Cannabis carbonizado encontrado en una cueva en Israel junto a los restos de una mujer muerta durante parto.
550 d.C.	El Libro de las Medicinas (siriaco), para el exceso de saliva, tapón de cáñamo para las fisuras anales.
570 d.C.	Incienso taoísta.
Siglo VIII	Se observó psicoactividad, Jabir ibn Hayyan en Persia / Irak.
850	En Persia, ibn Sahl usa un medicamento compuesto con jugo de flores por vía intranasal para la migraña y en dolores uterinos para prevenir el aborto espontáneo.
875	En Irak, relajante muscular.
Siglo IX	El Old English Herbarium recomienda cáñamo en polvo o su savia para hermidas o para el "dolor de las entrañas".
Siglo IX	Ibn al-Baytar, Egipto, vermicida, para neuralgia.
900	Al-Razi, Persia, para estimular el crecimiento del cabello.
Siglo X	El cáñamo es parte del "santo ungüento" en Lacnunga anglosajona.
1000	al-Mayusi lo menciona por primera vez para epilepsia, jugo de hojas por vía intranasal.
Siglo XI	Raíces para la fiebre, tumores, jugo de hierbas para las orejas y hojas para la caspa.
Siglo XI	Old English Herbarium, cáñamo y grasa aplicada en pechos para dispersar hinchazón y purgar la materia de la enfermedad; hierba en la ebriedad para aliviar el dolor de las entrañas

Siglo XII	En España, Sheshet Benveniste recomienda teriaca con cannabis como tónico, curando la esterilidad, reparando el útero, el estómago y la cabeza.
1158	Hildegard von Bingen, para dolor de cabeza, baba de estómago y compresa para llagas y heridas.
1200	Anandakanda, India, aumentar longevidad
Siglo XIII	Italia, Codex Vindobonensis 93, unguento para la hinchazón de los senos, dolor
1542	Binomio latino: Cannabis sativa; raíz hervida para la gota, cruda para las quemaduras, cáñamo silvestre hervido envuelto para los tumores.
1546	Raíz hervida para dolores musculares, articulaciones rígidas, gota, reumatismo, jugo de hierbas para caballos con cólicos, crudo en quemaduras.
1563	Cáñamo indio engendra la risa, alivia la ansiedad, aumenta apetito, mejora el trabajo.
1570	Feckenham cita "hemmp" como parte de mezclas miel/vino para heridas y fistulas.
1596	Li Shi-Chen: flores para trastornos menstruales, jugo de raíz para placenta retenida, hemorragia posparto.
1597	Cáñamo para ictericia y cólicos
Siglo XVII	En el Lejano Oriente, beneficios sobre el estado de ánimo, gonorrea, pleuresía, hernia.
1621	El cáñamo indio produce éxtasis, risa.
Siglo XVIII	En la india, Makhzan al-adwiya, hoja de snuff para "desinfectar el cerebro", para eliminar la caspa y las alimañas, tratar la diarrea, la gonorrea, el polvo para las heridas, las llagas, la hierba para prolongar la vida.
1712	Efectos psicotrópicos en Persia, India.
1751	Medicina Britannica, el cáñamo precipita la menstruación, "contra orinar en la cama".
1772	Linneaus resume el cannabis: "narcotica, phantastica, dementans, repellens"
1784	En Escocia, aceite de cáñamo para el ardor urinario, la incontinencia y "contener los apetitos venéreos".
1830	Extracto en vino para el nerviosismo.
1839	O'Shaughnessy estudia la farmacopea india, prueba en perros y luego pacientes para detectar tétanos, rabia, epilepsia, enfermedad reumatoide.

1843	El cáñamo indio trata la tos en la tuberculosis, tos ferina, migraña, dolor articular reumático, gota, abstinencia de morfina.
1843	El tratamiento tiene éxito en las convulsiones.
1843	El hachís trata la peste bubónica.
1843	Pruebas en psiquiatría
1848	Para la neuralgia y el sueño.
1849	Hemorragia uterina
1851	Mejora las contracciones uterinas durante el trabajo de parto.
1857	Tolerancia y tolerancia inversa descritas.
1860	Restaura el sueño natural en 1000 pacientes.
1862	Salvavidas en hyperemesis gravidarum.
1860's	Guerra Civil americana, empleada para heridas de guerra, con opio para la disentería.
1867	Delirium tremens tratado con tintura.
1870	Melancolía, obsesión y ansiedad.
1883	Depresión mental con insomnio.
1886	Ringer la respalda para profilaxis en migraña, para disuria, retención urinaria y dismenorrea.
1887	Ventajas sobre los opiáceos, distanciamiento del dolor.
1887	Para el dolor de cabeza crónico diario.
1888	Superioridad en migraña, temblor de parkinsonismo.
1889	Supositorios para menopausia.
1890	Recomendado para migraña, senilidad, dismenorrea, convulsiones infantiles, dentición.
1890	Dolor gastrointestinal.
1890	Delirium tremens y vómito cíclico.

-
- 1891 Adicción a la cocaína, hidrato de cloral y opiáceos y "calma el dolor de la palmada".
- 1894 Migraña, dolor gastrointestinal sifilítico y funcional.
- 1897 Actividad oromucosa.
- 1899 Dolor, incluye herpes zoster.
- 1900 Dismenorrea, síntomas de la malaria.
- 1915 Remedio más satisfactorio para la migraña
- 1934 Se revisaron las secuelas psiquiátricas, encontrando poco daño duradero
- 1942 Migraña menstrual.
- 1944 Loewe hace una revisión de la farmacología cannabinoide, relaciones estructura-actividad.
- 1947 Úlceras duodenales
- 1964 Aislamiento, síntesis de tetrahidrocannabinol
- 1971 El cannabis disminuye la presión intraocular
- 1975 THC antineoplásico en adenocarcinoma de pulmón
- 1975 THC antiemético, quimioterapia contra el cáncer
- 1975 THC equianalgésico a la codeína
- 1976 El THC iguala al salbutamol como broncodilatador
- 1981 CBD anticonvulsivo en humanos.
- 1981 THC reduce espasticidad.
- 1982 CBD reduce la ansiedad después del THC.
- 1985 Componente antiinflamatorio, cannaflavina A, descubierto.
- 1985 Marinol®, THC sintético, aprobado para náuseas por quimioterapia, EE.UU.
- 1988 Descubrimiento de un receptor cannabinoide, CB1
- 1989 CB1 es un receptor acoplado a proteína G
-

-
- 1991 El cannabis mejora la visión nocturna Jamaica y Moroco, subsecuentemente demostrado experimentalmente.
- 1991 El THC tiene un poder antiinflamatorio 20 veces superior al de la aspirina, el doble que el de la hidrocortisona
- 1992 Descubrimiento del cannabinoide endógeno, araquidonoiletanolamida (anandamida, AEA)
- 1993 Receptor CB2 identificado
- 1993 El CBD reduce la ansiedad.
- 1993 Anandamida activa en la tétada de cannabinoide.
- 1994 Desarrollo supranormal en bebés nacidos de madres que fuman durante el embarazo.
- 1995 Cannabinoide endógeno, 2-araquidonilglicerol
- 1995 Δ 8-THC seguro, eficaz en náuseas y vómitos en niños en quimioterapia
- 1995 CBD mejora la psicosis
- 1997 THC reduce agitación en demencia
- 1998 GW Pharmaceuticals comienza a cultivar
- 1998 "Endocannabinoides" descritos: "relajarse, comer, dormir, olvidar y proteger"
- 1998 "Efecto séquito" endocannabinoide
- 1998 THC, CBD, antioxidantes neuroprotectores
- 1998 El THC induce apoptosis en el glioma
- 2000 El CBD antagoniza el factor de necrosis tumoral alfa en un modelo reumatoide
- 2001 El CBD es un agonista de TRPV1, inhibidor de amida hidrolasa de ácidos grasos, estimulador de la síntesis de AEA
- 2001 Se hipotetiza el síndrome de deficiencia clínica de endocannabinoides
- 2002 Efectos anti-náusea del CBD
- 2003 Primer ensayo de Sativex® en síntomas de esclerosis múltiple
- 2003 Cannabis fumado en VIH / SIDA inmunológicamente seguro
-

-
- 2003 THC, extracto de cannabis beneficia la movilidad, espasticidad subjetiva en la EM
- 2003 El THC mejora los síntomas de Tourette sin secuelas neuropsicológicas
- 2004 Sativex® mejora el dolor
- 2004 Extractos de cannabis reducen síntomas urológicos en EM
- 2004 Sativex®, extractos con alto contenido de THC eficaces en el dolor por avulsión del plexo braquial
- 2004 THC reduce dolor en EM
- 2004 El CBD aumenta la vigilia, contrarresta la sedación por THC
- 2005 Sativex® aprobado en Canadá para dolor neuropático en EM
- 2005 THCV antagonista de CB1
- 2005 CBD agonista de receptores serotonina-1A
- 2006 CBD y otros fitocannabinoides citotóxicos en el cáncer de mama
- 2006 Sativex® reduce el dolor y la actividad de la enfermedad en artritis reumatoide
- 2006 El CBD mejora la señalización del receptor de adenosina A2A
- 2006 Eficacia en náuseas matutinas
- 2006 Pacientes con hepatitis C que usan cannabis se adhieren mejor al tratamiento
- 2006 El cannabis reduce el riesgo de cáncer de pulmón
- 2007 Sativex® en dolor neuropático periférico
- 2007 Sativex® es aprobado en Canadá en dolor por cáncer resistente a opioides
- 2007 Cannabis fumado en ensayos a corto plazo de neuropatía sensorial en VIH/SIDA
- 2007 La farmacocinética/farmacodinámica al vaporizar es comparable que al fumar.
- 2007 El CBD antagoniza a CB1 en presencia de THC
- 2007 El CBD reduce priones y toxicidad
- 2008 Beneficio en estudio a corto plazo en neuropatía por VIH
-

2008	β -cariofileno, sesquiterpenoide, potente agonista CB2	
2008	CBD, antibiótico CBG para <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina	
2008	β -cariofileno, sesquiterpenoide, potente agonista de CB2	
2008	Cannabis efectivo en ensayo corto de dolor neuropático	
2009	Planta predominante en Cannabicromeno; concentrado en un producto enriquecido en tricomas	
2010	Sativex® aprobado en R.U. y España para espasticidad intratable en EM	
2010	Sativex® reduce el dolor en el cáncer resistente a los opioides	
2010	THCV anticonvulsivo	
2010	Las inhalaciones únicas reducen el dolor neuropático	
2010	Sativex® beneficia síntomas urológicos en EM	
2010	Cannabigerol es un antagonista potente de TRPM8 en cáncer de próstata	
2010	THCV reduce hiperalgesia en animales	
2010	CBDV y THCV anticonvulsivos	
2010	Sativex® mejora náusea intratable por quimioterapia	
2010	El THC atenúa el cáncer de mama	
2010	Publicación del genoma del cannabis	
2011	El THC y el CBD sinergizan con la temozolomida reduciendo el crecimiento del glioma	
2012	CBD es igual a antipsicótico estándar	
2012	Receptores CB1 en mitocondria	(Busquets-García et al., 2022)
2013	Introducción de endocannabinoidoma	

La clasificación de la planta ha presentado un reto. Ésta se ha clasificado por su taxonomía botánica, quimiotaxonomía, taxonomía vernacular y secuenciación genética (Klumpers and Thacker, 2019). Aun así, se acepta la presencia de un género único (*Cannabis*) y una especie (*sativa*) y se ha sugerido que existen 2 o 3 variedades de esta especie. No

obstante se ha sugerido que el género debe ser preferentemente dividido en variedades botánicas en lugar de subespecies (Barcaccia et al., 2020; Ramos-Guerrero et al., 2022). Su rica diversidad fenotípica es el resultado de la selección y cruza que ha sufrido por cientos de años (Frag and Kayser, 2017). Es una planta anual, dioica y floreciente, que presenta dimorfismo sexual. En las inflorescencias producidas por la planta se encuentran microestructuras denominadas tricomas glandulares, las cuales poseen concentraciones significativas de cannabinoides y otros compuestos de importancia biológica (Frag and Kayser, 2017). De la planta de cannabis se han identificado más de 500 compuestos (ElSohly et al., 2017). Los más destacables por mostrar actividad biológica potencialmente terapéutica se encuentran los fitocannabinoides, los terpenos y los flavonoides (Hartsel et al., 2019). Se han identificado alrededor de 150 fitocannabinoides (Citti et al., 2019) que se han agrupado en 11 clases químicas diferentes (Tabla 2).

Tabla 2: Clases químicas de fitocannabinoides.

Clase química
Tipo Δ^9 -trans-Tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)
Tipo Δ^8 -Tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC)
Tipo Cannabinol (CBN)
Tipo Cannabidiol (CBD)
Tipo Cannabicromeno (CBC)
Tipo Cannabigerol (CBG)
Tipo Cannabinodiol (CBND)
Tipo Cannabielsoino (CBE)
Tipo Cannabiciclol (CBL)
Tipo Cannabitriol (CBT)
Tipo misceláneo

Obtenido de (Turner et al., 2017).

3.1. Cannabinoides y endocannabinoidoma

El tetrahidrocannabinol (THC) es el principal componente del uso de la marihuana como droga ilícita debido a su actividad intoxicante (Kicman and Toczek, 2020). También se ha enfocado el interés a cannabinoides "no psicoactivos" como el cannabidiol (CBD), cannabigerol (CBG), cannabicromeno (CBC) y cannabidivarin (CBDV) por la ausencia de estos efectos (Martínez et al., 2020) y sus perfiles de seguridad amplios y baja toxicidad (Brierley et al., 2016; Iffland and Grotenhermen, 2017). Éstos se encuentran en diferentes cantidades en la planta y son objeto de estudio por actividad biológica en animales. Los efectos fisiológicos de los cannabinoides están mediados por numerosos y diversos blancos moleculares. Además de los receptores cannabinoides acoplados a proteína G (CB1/CB2), se encuentran otros

receptores de esta superfamilia, receptores de serotonina 5-HT, receptores activados por proliferador del peroxisoma (PPARs), receptores de potencial transitorio (TRPs), entre otros (Turner et al., 2017). Además, al ser degradado por la enzima FAAH (*fatty acid amide hydrolase*; amida hidrolasa de ácidos grasos), principal enzima que degrada cannabinoides endógenos, cannabinoides como el CBD pueden inhibir su actividad, estimulando el tono de cannabinoides endógenos y su señalización (Fernández-Ruiz et al., 2015; Toczek and Malinowska, 2018). A este extenso y complejo conjunto de mediadores moleculares en animales de los compuestos del cannabis y otras plantas se le ha denominado recientemente como "Endocannabinoidoma (eCBoma)". Inicialmente conocido como Sistema Endocannabinoidoide (SEC), el cuál incluía a receptores cannabinoides, CB1/CB2; endocannabinoides AEA y 2-AG; y 5 enzimas que se creía en ese momento eran las únicas responsables de la síntesis y degradación de endocannabinoides; el posterior descubrimiento del resto de los mediadores moleculares trajo consigo la introducción del término eCBoma, en un esfuerzo por abarcar al resto de estos mediadores que no se encuentran clásicamente incluidos en el SEC (Di Marzo and Piscitelli, 2015).

3.2. Potencial terapéutico en colitis

Numerosos de los receptores diana de cannabinoides endógenos, exógenos o sintéticos se encuentran expresados en el tracto gastrointestinal, mediando con sus actividades biológicas y terapéuticas. Se ha reportado que, durante la inflamación intestinal, componentes de la endocannabinoidoma se alteran. Durante un proceso inflamatorio los receptores CB1, CB2, PPAR γ y PPAR α aumentan su expresión en la submucosa pero aumentan en el sistema nervioso entérico (Couch et al., 2018). Por ejemplo, aumentos en la expresión de receptores CB1 y CB2 o disminuciones en la expresión de enzimas metabólicas de endocannabinoides (Sařaga et al., 2017). En la búsqueda de elucidar el papel de la eCBoma y el efecto de cannabinoides en la EII se han realizado estudios en modelos de colitis y evaluado la administración de cannabinoides o la manipulación de la actividad de los receptores, observando el desarrollo de la enfermedad (Tabla 3).

Tabla 3: Cannabinoides en varios modelos murinos de colitis experimental.

Modelo	Tratamiento	Resultados
Diarrea inducida por toxina del cólera en ratones	Anandamida	Inhibición de la acumulación de líquido en el intestino delgado.
Colitis en ratón por DNBS	Ratones con inactivación de CB1	Colitis más severa y extensa
Colitis en ratón por DNBS	Bloqueo farmacológico del receptor CB1	Colitis más severa y extensa
Colitis en ratón por DNBS	Agonista del receptor CB HU-210	Colitis mejorada
Colitis por TNBS	Delección genética de CB1, CB2 o ambos receptores CB	Colitis más severa y extensa
Colitis en ratón por DNBS	Inyección de cannabidiol (5 - 10 mg/kg i.p.)	Reducción de la inflamación del colon y la pérdida de peso.
Colitis en ratón por TNBS	Cannabidiol (10 mg/kg i.p.)	Mejora significativa en la colitis.
Colitis en ratas por TNBS	Cannabidiol intrarrectal (20 mg/kg)	Mejora significativa en la colitis.

Colitis en ratas por TNBS	Cannabidiol (20 mg/kg p.o.)	Sin mejoría en la colitis
Colitis en ratas por TNBS	CBD, THC o THC y CBD frente a sulfasalazina	Disminución de la colitis macroscópica y la actividad de la mieloperoxidasa.
Colitis por DSS y aceite de mostaza	ACEA (agonista del receptor CB1) y JWH-133 (agonista del receptor CB2)	Mejora significativa en la colitis.
Colitis por TNBS	Inhibición de la enzima MAGL degradante de 2-AG	Reducción de la inflamación tanto microscópica como histológica.
Colitis por TNBS e inhibidor de MAGL	Antagonistas de los receptores CB1 o CB2	Efecto de la inhibición de MAGL abolido

DNBS = ácido dinitrobenzenosulfónico; TNBS = ácido trinitrobenzenosulfónico; DSS = dextrano sulfato sódico; MAGL = monoacilglicerol lipasa. Obtenido de (Naftali et al., 2014).

En la literatura se han realizado numerosos estudios en modelos de colitis en donde se ha probado el efecto de cannabinoides naturales, sintéticos o fitogénicos (y otros compuestos de la planta de cannabis) para evaluar su efecto en diversos aspectos de la colitis, resumido en la revisión y meta-análisis de (Couch et al., 2018). En algunos de estos estudios, los cannabinoides mostraron reducir el Índice de Actividad de la Enfermedad (Disease Activity Index; DAI) y la actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO) a comparación de los animales tratados con vehículo. En otros, los cannabinoides mostraron efectos dosis-respuesta, pero sin llegar a la significancia en cuanto al efecto en DAI. El uso de un inhibidor de FAAH (URB597) mostró mejorar la puntuación DAI. Los hallazgos en cada grupo de estudios se han revisado en la literatura (Couch et al., 2018).

4. Conclusiones

Las EII representan un problema de salud en humanos y animales. La falta de tratamientos que logren beneficios a mediano y largo plazo ha llevado a proponer el uso de compuestos naturales con efectos antiinflamatorios, antioxidantes e incluso analgésicos. Los cannabinoides se han propuesto como agentes con potencial para mejorar los signos de la colitis gracias a su capacidad de interactuar con numerosos receptores ampliamente distribuidos en el tracto gastrointestinal en un sistema conocido como endocannabinoidoma. La información disponible en la literatura indica que el uso de cannabinoides de diferente naturaleza e inhibidores de la degradación de cannabinoides podrían tener potencial terapéutico. Sin embargo, la controversia en torno al uso del cannabis y los resultados con en diferentes estudios limitan su uso terapéutico. Elucidar la actividad de la endocannabinoidoma en el tracto gastrointestinal sano y enfermo, así como el efecto de moduladores de su actividad puede resultar clave para su tratamiento.

5. Agradecimientos

Se agradece al CONAHCYT por la beca otorgada al primer autor. Se agradece al Programa de Doctorado en Ciencia Animal del Posgrado Conjunto Agronomía-Veterinaria de la UANL, por las facilidades brindadas para la realización del presente estudio.

6. Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

7. Referencias

- Barcaccia, G., Palumbo, F., Scariolo, F., Vannozzi, A., Borin, M., Bona, S., 2020. Potentials and Challenges of Genomics for Breeding Cannabis Cultivars. *Front. Plant Sci.* 11. <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.573299>
- Brierley, D.I., Samuels, J., Duncan, M., Whalley, B.J., Williams, C.M., 2016. Cannabigerol is a novel, well-tolerated appetite stimulant in pre-satiated rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 233, 3603–3613. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4397-4>
- Busquets-García, A., Bolaños, J.P., Marsicano, G., 2022. Metabolic Messengers: endocannabinoids. *Nat. Metab.* 4, 848–855. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00600-1>
- Citti, C., Linciano, P., Russo, F., Luongo, L., Iannotta, M., Maione, S., Laganà, A., Capriotti, A.L., Forni, F., Vandelli, M.A., Gigli, G., Cannazza, G., 2019. A novel phytocannabinoid isolated from Cannabis sativa L. with an in vivo cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphorol. *Sci. Rep.* 9, 20335. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56785-1>
- Couch, D.G., Maudslay, H., Doleman, B., Lund, J.N., O'Sullivan, S.E., 2018. The Use of Cannabinoids in Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 24, 680–697. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy014>
- de Mattos, B.R.R., Garcia, M.P.G., Nogueira, J.B., Paiatto, L.N., Albuquerque, C.G., Souza, C.L., Fernandes, L.G.R., Tamashiro, W.M.D.S.C., Simioni, P.U., 2015. Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments. *Mediators Inflamm.* 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/493012>
- Di Marzo, V., Piscitelli, F., 2015. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics* 12, 692–698. <https://doi.org/10.1007/s13311-015-0374-6>
- ElSohly, M.A., Radwan, M.M., Gul, W., Chandra, S., Galal, A., 2017. Phytochemistry of Cannabis sativa L., in: *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis Sativa*. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Cham, pp. 1–36. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1
- Eltantawy, N., El-Zayyadi, I.A.E.H., Elberry, A.A., Salah, L.M., Abdelrahim, M.E.A., Kassem, A.B., 2023. A review article of inflammatory bowel disease treatment and pharmacogenomics. *Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci.* 12. <https://doi.org/10.1186/s43088-023-00361-0>
- Farag, S., Kayser, O., 2017. The Cannabis Plant: Botanical Aspects, in: Press, A. (Ed.), *Handbook of Cannabis and Related Pathologies: Biology, Pharmacology, Diagnosis, and Treatment*. Elsevier, London, pp. 3–12. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3.00001-6>
- Fernández-Ruiz, J., Romero, J., Ramos, J.A., 2015. Endocannabinoids and Neurodegenerative Disorders: Parkinson's Disease, Huntington's Chorea, Alzheimer's Disease, and Others, in: Pertwee, R.G. (Ed.), *Endocannabinoids, Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 233–259. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20825-1_8
- Guo, B., Bian, Z., Qiu, H., Wang, Yi-tao, Wang, Ying, 2017. Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease 37–48. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/nyas.13414>
- Hartsel, J.A., Boyar, K., Pham, A., Silver, R.J., Makriyannis, A., 2019. Cannabis in Veterinary Medicine: Cannabinoid Therapies for Animals, in: *Nutraceuticals in Veterinary Medicine*. Springer International Publishing, Cham, pp. 121–155. https://doi.org/10.1007/978-3-030-04624-8_10
- Hourfane, S., Mechqoq, H., Bekkali, A.Y., Rocha, J.M., El Aouad, N., 2023. A Comprehensive Review on Cannabis sativa Ethnobotany, Phytochemistry, Molecular Docking and Biological Activities. *Plants* 12, 1–43. <https://doi.org/10.3390/plants12061245>

Iffland, K., Grotenhermen, F., 2017. An Update on Safety and Side Effects of Cannabidiol: A Review of Clinical Data and Relevant Animal Studies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2, 139–154. <https://doi.org/10.1089/can.2016.0034>

Ishiguro, H., 2023. Editorial: Targeting the endocannabinoidome in neurodegenerative disorders. *Front. Aging Neurosci.* 14. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1116635>

Jergens, A.E., Simpson, K.W., 2012. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front. Biosci. - Elit.* 4 E, 1404–1419. <https://doi.org/10.2741/e470>

Kicman, A., Toczek, M., 2020. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease, *International Journal of Molecular Sciences.* <https://doi.org/10.3390/ijms21186740>

Clumbers, L.E., Thacker, D.L., 2019. A brief background on cannabis: From plant to medical indications. *J. AOAC Int.* 102, 412–420. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0208>

Lu, Q., Yang, M.F., Liang, Y.J., Xu, J., Xu, H.M., Nie, Y.Q., Wang, L.S., Yao, J., Li, D.F., 2022. Immunology of Inflammatory Bowel Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutics. *J. Inflamm. Res.* 15, 1825–1844. <https://doi.org/10.2147/JIR.S353038>

Malik, T.A., 2015. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg. Clin. North Am.* <https://doi.org/10.1016/j.suc.2015.07.006>

Martínez, V., Iriundo De-Hond, A., Borrelli, F., Capasso, R., Del Castillo, M.D., Abalo, R., 2020. Cannabidiol and other non-psychoactive cannabinoids for prevention and treatment of gastrointestinal disorders: Useful nutraceuticals? *Int. J. Mol. Sci.* 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21093067>

Naftali, T., Mechulam, R., Lev, L.B., Konikoff, F.M., 2014. Cannabis for Inflammatory Bowel Disease. *Dig. Dis.* 32, 468–474. <https://doi.org/10.1159/000358155>

Nduma, B.N., Mofor, K.A., Tatang, J., Ekhatior, C., Ambe, S., Fonkem, E., 2023. The Use of Cannabinoids in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Review of the Literature. *Cureus* 15. <https://doi.org/10.7759/cureus.36148>

Ramos-Guerrero, L., Montalvo, G., Cosmi, M., García-Ruiz, C., Ortega-Ojeda, F.E., 2022. Classification of Various Marijuana Varieties by Raman Microscopy and Chemometrics. *Toxics* 10, 115. <https://doi.org/10.3390/toxics10030115>

Russo, E.B., 2015. The Pharmacological History of Cannabis, in: *Handbook of Cannabis.* <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199662685.003.0002>

Saez, A., Herrero-Fernandez, B., Gomez-Bris, R., Sánchez-Martinez, H., Gonzalez-Granado, J.M., 2023. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease: Innate Immune System. *Int. J. Mol. Sci.* 24. <https://doi.org/10.3390/ijms24021526>

Sałaga, M., Abalo, R., Fichna, J., 2017. Chapter 49. the Effects on Gastrointestinal Function : An Overview, *Handbook of Cannabis and Related Pathologies.* Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800756-3/00056-9>

Seyedian, S.S., Nokhostin, F., Malamir, M.D., 2019. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J. Med. Life* 12, 113–122. <https://doi.org/10.25122/jml-2018-0075>

Shah, S.C., Itzkowitz, S.H., 2022. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology* 162, 715-730.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.035>

Toczek, M., Malinowska, B., 2018. Enhanced endocannabinoid tone as a potential target of pharmacotherapy. *Life Sci.* 204, 20–45. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.04.054>

Turner, S.E., Williams, C.M., Iversen, L., Whalley, B.J., 2017. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids, Spanier. ed, Progress in the chemistry of organic natural products. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3

Yamamoto-Furusho, J.K., Bosques-Padilla, F., de-Paula, J., Galiano, M.T., Ibañez, P., Juliao, F., Kotze, P.G., Rocha, J.L., Steinwurz, F., Veitia, G., Zaltman, C., 2017. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Rev. Gastroenterol. México (English Ed. 82, 46–84. <https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2016.07.003>

Descargo de responsabilidad/Nota del editor: Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones son responsabilidad exclusiva de los autores y colaboradores individuales y no de SAV y/o el/lo editor/es declinan toda responsabilidad por daños personales o materiales derivados de ideas, métodos, instrucciones o productos a los que se haga referencia en el contenido.

Cita: Cárdenas Noriega, K. A., Torres Covarrubias, J., Soto Domínguez, A., PEREZ HERNANDEZ, R. A., Flores Villalobos, M. Ángel, Hernandez Vidal, G., GARZA-ARREDONDO, A. J. y Castillo, U. (2024) «Cannabis y Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Una Exploración del Potencial Medicinal», *Scientia Agricolis Vita*, 1(3), pp. 36–52. doi: 10.29105/agricolis.v1i3.23..

Editor Académico: Iosvany López Sandin

Recibido: 15-07-2024

Revisado: 20-09-2024

Aceptado: 26-09-2024

Publicado: 27-09-2024



Copyright: © 2024 por los autores. Presentado para su posible publicación en acceso abierto bajo los terminos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).