

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL USO DE
PRODUCTOS DERIVADOS DEL *CANNABIS* COMO
TRATAMIENTO MÉDICO EN PACIENTES CON
DOLOR.**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA**

HEIDY VIRGINIA CECILIANO LÓPEZ

SAN JOSÉ, JUNIO, 2017

Contenido

Resumen:.....	1
Abstract:	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	2
Planteamiento del problema.....	2
Formulación del problema.	2
Objetivos	3
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
Justificación	4
Antecedentes	6
Antecedentes internacionales.....	6
Antecedentes nacionales.	15
CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL	17
Historia:	17
El sistema endocannabinoide:.....	21
Farmacocinética:	25
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	27
Diseño:.....	27
Criterios de inclusión y criterios de exclusión:	27
Estrategias de búsqueda:	27
Extracción de datos:	28
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS.....	29
Efectos del <i>cannabis</i> en pacientes con cáncer:	36
Efectos del <i>cannabis</i> en pacientes que no tienen cáncer:	47
Efectos secundarios del <i>cannabis</i> medicinal y recreacional:	52
Contraindicaciones para el uso del <i>cannabis</i> medicinal:	60
Conocimiento del <i>cannabis</i> medicinal por parte de los médicos:	63
Recomendaciones para los médicos que pueden prescribir <i>cannabis</i> medicinal:.....	66
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	70
Conclusiones:.....	70

Recomendaciones:	72
REFERENCIAS	73

Resumen:

Esta revisión bibliográfica pretende servir como guía para el personal de salud que desee conocer más sobre el uso que tiene el *cannabis* como nueva opción terapéutica ante determinadas enfermedades. Este documento da un repaso del uso que ha tenido la marihuana medicinal alrededor del mundo y así como también los países que la han legalizado bajo ciertos estándares para usos médicos. Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide se han hecho avances importantes desde el ámbito científico para pacientes que padecen de dolor por cáncer y síntomas relacionados al cáncer como lo son la anorexia y la caquexia; dolores neuropáticos, crisis epilépticas, glaucoma, demencia, esclerosis múltiple y fibromialgia. Además también se han logrado recopilar datos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia del *cannabis*. Del mismo modo estos avances han permitido descubrir cuáles son los efectos adversos principales a los que se expone el paciente al utilizar esta nueva terapia. También aporta una opinión de experto respecto al uso de la marihuana medicinal en Costa Rica.

Abstract:

This medical review pretend to work as a guide for the health personal that wants to know more about the use of *cannabis* as a new therapeutic option in some illness. This document gives a review on the use of the medical *cannabis* around the world and the countries that have legalized it for medical purposes. Since the discovery of the endocannabinoid system there have been important advances on patients with cancer and symptoms like anorexia and cachexia; neuropathic pain, epilepsy, glaucoma, dementia, multiple sclerosis and fibromyalgia. In addition, data on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabis have also been collected. These advances have revealed the main adverse effects to which the patient is exposed with this new therapy. Also bring and opinion from expert in the use of the medical *cannabis* in Costa Rica.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema.

La marihuana es una droga conocida a nivel mundial, principalmente por sus efectos psicoactivos que son usados con fines recreativos. En la actualidad se está abriendo camino como nueva opción terapéutica para algunas enfermedades. Sin embargo al ser una droga tan usada de modo recreativo, genera controversia en la población sobre la decisión de su utilización con fines medicinales, principalmente por sus efectos secundarios.

La adicción y dependencia que se puede presentar en los consumidores de productos del *cannabis* con fines medicinales es una de los principales preocupaciones que enfrenta esta nueva terapia, principalmente si la población a tratar ya ha utilizado drogas previamente. Este problema puede ir precedido de un síndrome de abstinencia si no se manejan adecuadamente las dosis.

En Costa Rica es importante ahondar y divulgar la información que existe sobre esta droga como terapia, para conocer las ventajas y desventajas a las que se expone la población que desea adquirir este régimen terapéutico.

Formulación del problema.

¿Existe una confusión por el desconocimiento de la sociedad entre el uso de productos derivados del *cannabis* con fines medicinales y recreacionales que impide el avance de una nueva opción terapéutica?

Objetivos

Objetivo general

Recopilar información sobre las ventajas y desventajas que tiene la utilización de productos derivados del *cannabis* en diferentes enfermedades, usando publicaciones y datos recolectados de los últimos cinco años.

Objetivos específicos.

1- Describir las ventajas del uso de productos derivados de la marihuana sobre la salud de la población publicados en el ámbito científico.

2- Sintetizar las desventajas del uso de productos derivados de la marihuana sobre la salud de la población publicados en el ámbito científico.

3- Obtener información sobre la utilización de productos derivados de la marihuana como tratamiento médico.

Justificación

La *cannabis sativa* es una planta que pertenece a la familia *Cannabaceae* utilizada con fines religiosos, industriales, recreativos y también con fines medicinales. El *cannabis* es una planta con actividad psicoactiva y narcótica, por lo cual es de suma importancia para el personal de salud mantenerse actualizado sobre los riesgos y avances médicos que se han obtenido en torno a esta (Baron, 2015 y Waldo, 2006).

En la actualidad el uso de esta droga es principalmente con fines recreativos, generando de este modo un problema de adicción, siendo la población joven la más afectada. Sin embargo los avances científicos han hecho importantes descubrimientos sobre la actividad terapéutica de sus principios activos que han demostrado ser eficaces como medicamento.

En los últimos años el uso de la marihuana con fines medicinales para pacientes con cáncer y dolor crónico ha tomado auge alrededor de todo el mundo, siendo la utilización de este producto muy controvertido. En diferentes partes del mundo se han tomado diversas posiciones sobre su adecuado manejo. Desde el punto de vista de Costa Rica, la marihuana es considerada una droga ilegal y desde la perspectiva de algunos este país se ve en la necesidad de conocer más sobre la utilización de la marihuana medicinal con el objetivo de esclarecer el panorama. Debe dejarse de lado prejuicios sociales y morales sobre esta droga, siendo importante una perspectiva objetiva, científica y empírica que permita conocer sus efectos sobre la salud de forma que la población pueda aprovechar sus efectos beneficiosos.

El interés de esta revisión bibliográfica es aportar a la población datos objetivos adaptados a nuestra sociedad sobre la marihuana con fines medicinales. Siendo una recopilación de información centrada en conocer las ventajas y las desventajas que tiene esta sustancia en la población, para esclarecer de este modo si se podría considerar una nueva opción terapéutica en la población costarricense.

La confección de esta revisión se apoya en la recopilación de los principales artículos científicos publicados en los últimos cinco años alrededor del mundo, con el fin de aportar información reciente a la población interesada. Además se adjunta la opinión de experto, cuyo conocimiento es importante debido a la experiencia adquirida en el ejercicio de la práctica médica a lo largo de los años.

Antecedentes

Antecedentes internacionales.

La FDA no ha aprobado la marihuana como medicamento seguro ni efectivo, sin embargo si ha aprobado la utilización de dos drogas que contienen un producto sintético de la marihuana (la nabilona y el dronabinol). (FDA, 2016).El dronabinol es un fármaco utilizado en Canadá, Israel, Reino Unido, Sudáfrica y Estados Unidos; la nabilona es utilizada en Reino Unido, Canadá, Irlanda, Estados Unidos y España (Medina, Tamayo, & Zozaya, 2011, p.442).

La marihuana se ha utilizado en múltiples lugares del mundo con fines medicinales, industriales y recreativos desde épocas antiguas, siendo los sitios más conocidos, China, India, Arabia, África, Brasil, Italia, España, Francia y Estados Unidos (Waldo, 2006).

Históricamente se ha utilizado de diferentes maneras y para diferentes patologías y síntomas. Existe información de que esta ha sido empleada para:

- Procedimientos quirúrgicos.
- Dolor reumático.
- Constipación intestinal.
- Neuralgia.
- Cefaleas.
- Dolor dental.
- Epilepsia.
- Tétanos.
- Rabia.
- Ansiedad.
- Manías.
- Histerias.

- Infecciones cutáneas.
- Erisipela.
- Tuberculosis.

(Waldo, 2006)

Además ha tenido efecto como:

- Antiparasitario.
- Diurético.
- Antitusivo.
- Afrodisíaco.
- Antidepresivo.
- Cálculos renales.
- Contra insomnio.
- Delirium.
- Corea.
- Tétanos.
- Fiebre del heno.
- Tos.
- Gonorrea.
- Migraña.
- Tumores cerebrales.
- Tics dolorosos.
- Úlcera gástrica.
- Dismenorrea.
- Menorragia.
- Aborto inminente.
- Prurito.
- Gota.
- Diarrea.
- Diabetes mellitus.

- Palpitaciones.
- Vértigo.

(Waldo, 2006).

La marihuana comenzó a ser utilizada con fines medicinales incluso en la época anterior a Cristo, siendo mejor conocida en el continente Asiático, concretamente en la India, donde era utilizada como analgésico, anticonvulsivante, hipnótico, tranquilizante, anestésico, antiinflamatorio, antibiótico, antiparasitario, antiespasmódico, diurético y antitusivo. Posteriormente se extendió alrededor de todo el mundo hasta llegar al continente americano a mediados del siglo XIX (Waldo, 2006).

Durante el siglo XX los estudios en torno a la droga como medicamento se vieron interrumpidos por la diferencia de calidad que presentaba el producto según el origen, la edad y el modo de preparación que variaba de un sitio a otro, ya que tampoco se contaba con el conocimiento del principio activo de la marihuana. A esto se le sumó la aparición de leyes para su regulación, por lo que en 1941 el *cannabis* se dejó de vender en farmacias estadounidenses. (Waldo, 2006).

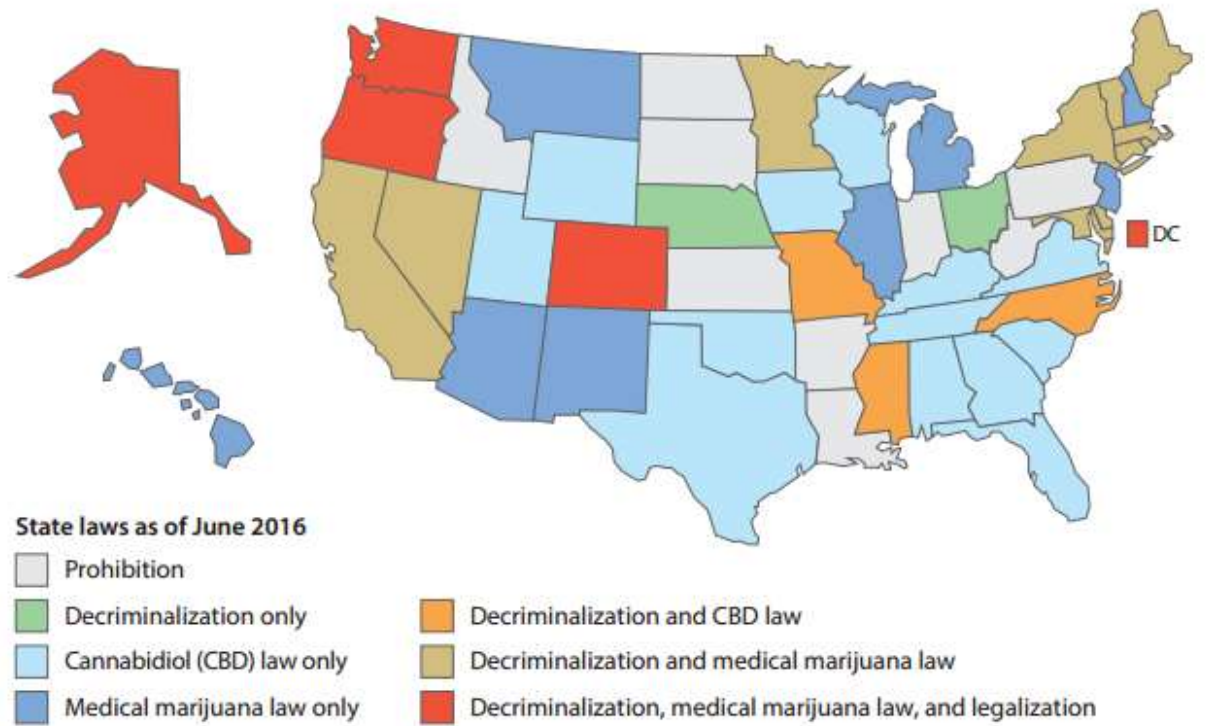
En 1964 Gaoni y Mechoulam lograron identificar el delta tetrahidrocannabinol como el principio activo del *cannabis*, por lo que en 1965 se incrementó el interés que existía en torno a esta planta. En 1970 un grupo de investigadores brasileños descubrieron las interacciones que tenía dicho principio activo al actuar con otros cannabinoides. Posteriormente los estudios decayeron durante 20 años, hasta que en 1990 se logró identificar que existían receptores cannabinoides que actuaban en el sistema nervioso (Waldo, 2006).

Algunos lugares donde se permite el uso de la marihuana con fines medicinales son Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Israel, Portugal y algunos estados de Estados Unidos, siendo esto de gran importancia para aquellos pacientes que acuden a este tipo de terapias (Rodríguez, 2012, p. 252).

En Portugal y los Países Bajos, la posesión de marihuana está descriminalizada, y además en Uruguay, el estado de Colorado, el estado de Washington, el estado de Oregon, el estado de Alaska y el distrito de Columbia en Estados Unidos la legalizaron con fines recreativos. Canadá, Israel y Holanda han autorizado programas de cultivo de la planta para brindar productos de calidad a sus pacientes (Desroches y Ware, 2014, p.1-2; Alvear, 2015, p. 162; Liccardo y Smart, 2017, p.398).

Al 2014 en Estados Unidos, 26 estados más el distrito de Columbia habían aprobado la marihuana con fines medicinales, sin embargo existe resistencia federal para retirar la planta de la clasificación tipo 1, donde es considerada como una sustancia sin valor médico y donde se considera que cuyo uso incluso bajo supervisión médica es peligrosa. Para el 1 enero del 2016, Estados Unidos tenía 21 estados con descriminalización de posesión de marihuana, 26 estados con marihuana medicinal legalizada y 16 estados que admitieron el uso del cannabidiol (Desroches *et al*, 2014, p.1-2, Alvear, 2015, p. 162 y Liccardo *et al*, 2017, p.398).

Imagen 1. Políticas de estado sobre la marihuana.



Liccardo *et al*, 2017, p.399

Actualmente en Estados Unidos se permite la utilización de la marihuana con fines medicinales en los siguientes estados:

Imagen 2. Estados con marihuana legalizada.

State	Date of passage of original legislation
Alaska	November 1998
Arizona	November 2010
California	November 1996
Colorado	November 2000
Connecticut	May 2012
District of Columbia	May 2010
Delaware	May 2011
Hawaii	June 2000
Illinois	May 2013
Maine	November 1999
Maryland	April 2014
Massachusetts	November 2012
Michigan	November 2008
Minnesota	May 2014
Montana	November 2004
Nevada	November 2000
New Hampshire	May 2013
New Jersey	January 2010
New Mexico	March 2007
New York	June 2014
Oregon	November 1998
Pennsylvania	April 2016
Rhode Island	January 2006
Vermont	May 2004
Washington	November 1998

Chasnoff, 2016, p.2.

El distrito de Columbia es el único que no permite la venta de *cannabis* con fines recreacionales, las personas que desean consumirla deben cultivarla y cumplir con ciertos criterios. Los adultos pueden cultivar 6 plantas, de las cuales solo 3 pueden haber crecido completamente, y pueden regalar una planta a otra persona mientras que quien la reciba tenga más de 21 años y en cuyo caso nunca haya remuneración asociada, ya que la venta de marihuana se pena con 6 meses de cárcel y una multa de mil dólares (Liccardo *et al*, 2017, p. 405).

Washington no permite el cultivo de la planta en los hogares, tampoco permite que los productores sean los mismos que se encargan de vender la marihuana a la población, además solo otorga cierta cantidad de licencias de producción para así no tener sobreproducción de *cannabis* en el estado, todos los estados tienen su propia regulación. Por otro lado Alaska no tiene regularizaciones sobre la producción de *cannabis*, esto hace que haya diferencias entre la disponibilidad y el costo del producto entre estado y estado. Colorado, Whashington y Oregon le han asignado impuestos al *cannabis*, y Alaska le asignó un impuesto por cultivación (Liccardo *et al*, 2017, p.406)

En México desde el primer tercio del siglo XX, todo acto relacionado con estupefacientes, incluyéndose la marihuana queda sujeto a la ley general de salud y sus reglamentos, por tanto es prohibida la siembra, el cultivo, la cosecha, la elaboración, posesión, comercio, transporte y consumo de dicha planta (Rodríguez, 2012, p.252).

Holanda es el único país de la unión Europea al 2012 que permite la venta legal de marihuana en locales bajo la licencia de "*coffee shops*", en dicho país se permite el uso personal de hasta 5g por comprador al día, y los establecimientos pueden manejar un máximo de 500g. En Holanda poseer una cantidad mayor a los 5g es sancionada con 30 días de cárcel, además la publicidad que incita su consumo está prohibida (Rodríguez, 2012, p.253).

Al igual que Holanda, Colorado ha tomado medidas sobre la publicidad, en dicho estado no se permiten anuncios que inciten el consumo de la droga, además, Washington solo permite que hayan dos carteles publicitarios en su lugar de trabajo y no deben de tener imágenes con temática sobre la marihuana, por otro lado, Alaska y Oregon siguen revisando las leyes de mercadeo que van a aplicar en sus estados (Liccardo *et al*, 2017, p. 407).

En el estado de California, Estados Unidos, desde 1996 se permite el uso de marihuana con fines medicinales, además, los pacientes y los proveedores que son autorizados pueden poseer y cultivar dicha planta, pero no pueden venderla o distribuirla, únicamente en el caso que cuenten con la aprobación médica para dicha situación (Rodríguez, 2012, p. 253).

Ahora bien en California, la posesión de 28.5g de marihuana por primera vez se considera una falta menor, no amerita arresto, pero se debe pagar una multa máxima de 100 dólares, si la persona posee una cantidad superior a la mencionada se expone a 6 meses de cárcel y a una multa de hasta 500 dólares. Sin embargo, si es la primera o la segunda vez que cometen el error pueden apelar al ingreso de un programa de rehabilitación en lugar de la cárcel. Una cantidad mayor si se considera que tiene fin de venta, por dicha razón el castigo puede ser mayor (Rodríguez, 2012, p. 253).

En el Reino Unido se ha aprobado la utilización de los nabiximoles para pacientes con dolor neuropático crónico y la espasticidad muscular de las esclerosis múltiple, este producto se comercializa como una solución oral para pulverizar denominada Sativex® (Alvear, 2015, p. 162).

En Canadá el uso del *cannabis* medicinal comenzó a tener auge en el 2001 cuando fue otorgado el primer permiso de utilización a un paciente epiléptico para tratar su epilepsia severa. De este modo, quienes tenían este permiso podían obtener la marihuana de Health Canada o cultivarla ellos mismos, sin embargo empezaron a haber dudas sobre la seguridad de la producción del *cannabis* por los propios individuos (Beaulieu, Boulanger, Clark & Desroches, 2016, p.2-3).

Fue entonces que en el 2013 se otorgaron licencias de producción a las empresas que cumplieran los estándares que se solicitaron y que estuvieron dispuestas a seguir un protocolo de control a lo largo de los años para monitorizar el uso correcto de la marihuana, los diferentes productores pueden facilitarle la marihuana a los pacientes en diferentes presentaciones (fresca, seca o en aceite) (Beaulieu *et al*, 2016, pp.2-3).

Los pacientes que reciben este tratamiento en Canadá no deben poseer más de la dosis requerida para un mes o un máximo de 150g, por tanto, tras la regulación, los pacientes tienen prohibido producir su propia *cannabis* (Beaulieu *et al*, 2016, pp.2-3) medida que les otorgó a los pacientes mayor seguridad sobre la calidad del producto que estaban adquiriendo.

A octubre del 2015, Health Canada había otorgado 26 licencias para productores a lo largo y ancho del país, desarrollándose más de 200 presentaciones de marihuana seca, así los pacientes pueden elegir la mejor opción para sus patologías, cuyo precio difiere de los 5 a los 15 dólares por gramo dependiendo de la presentación que elijan (Beaulieu *et al*, 2016, p.3).

Además, en Canadá incluso algunas presentaciones se diferencian en su composición, conteniendo menor o mayor cantidad de THC y CBD dependiendo del gusto del paciente, por ejemplo hay disponible presentaciones que contienen menor cantidad de THC (causante principal de los efectos psicoactivos) para los pacientes que deseen continuar con su rutina diaria sin presentar los efectos secundarios asociados al THC (Beaulieu *et al*, 2016, p.3).

Según la Organización de las Naciones Unidas (ONU) el *cannabis* es una sustancia psicoactiva incluida en su régimen de control de drogas, que fue creado hace más de 50 años y bajo los cuales no existían suficientes estudios al respecto en el momento de su regulación, por lo que se cree que es de gran importancia someter a esta droga a más estudios y controles. Tal como lo indica la Organización Mundial de la Salud (OMS), ya que afirma que la *cannabis* no se ha sometido a un examen científico del comité de expertos desde 1935. (Organización de las Naciones Unidas, 2016).

Antecedentes nacionales.

Universidad Autónoma de Centro América (UACA): Dicha universidad realiza pruebas de grado y no presenta tesis actualizadas.

Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED): Dicha universidad realiza pruebas de grado y no presenta tesis actualizadas.

Universidad de Costa Rica (UCR): No se encontraron tesis relacionadas al tema de investigación.

Universidad Hispanoamericana (UH): No se encontraron tesis relacionadas al tema de investigación.

Universidad Iberoamericana (UNIBE): No se encontraron tesis relacionadas al tema de investigación.

Universidad Internacional de las Américas (UIA): No se encontraron tesis relacionadas al tema de investigación.

Universidad Latina de Costa Rica: Dicha universidad realiza pruebas de grado y no presenta tesis actualizadas.

Universidad San Judas Tadeo: Dicha universidad realiza pruebas de grado y no presenta tesis actualizadas.

A nivel nacional el uso de la Marihuana está restringido ya que la ley 8204 “Ley sobre estupefacientes, sustancias psicotrópicas, drogas de uso no autorizado, legitimación de capitales y actividades conexas” prohíbe su uso en Costa Rica. Debido a este motivo la descripción de antecedentes en el país se encuentra muy limitada para aportar datos recientes sobre el tema en este documento.

La ley 8204 de Costa Rica prohíbe la producción, distribución, tenencia y venta del *cannabis* así como de otras drogas, estupefacientes y psicotrópicos. La cual en el artículo 58 expresa que se sanciona con pena de cárcel de una duración de ocho a quince años a quien sin previa autorización legal distribuya, comercie, suministre, fabrique, elabore, refine, transforme, extraiga, prepare, cultive, produzca, transporte, almacene o venda dicha droga o las semillas de las cuales se obtiene (Asamblea legislativa República de Costa Rica. 2011).

En el 2014 se presentó el proyecto de ley 19256 que busca abrir las puertas del *cannabis* con fines medicinales en el país, pero todavía no se cuenta con la aprobación de la misma por parte de la Asamblea Legislativa de Costa Rica (Asamblea legislativa República de Costa Rica. 2017).

CAPITULO II: MARCO REFERENCIAL

Historia:

Esta planta es ampliamente conocida a nivel internacional, proviene de la familia Cannabaceae y pertenece al género *Cannabis* del cual se derivan tres especies principales:

- *Cannabis sativa*.
- *Cannabis indica*.
- *Cannabis ruderalis*.

(Baron, 2015, p.885)

En la siguiente imagen se puede apreciar las tres especies principales de cannabis:

Imagen 3. Especies de *cannabis*: *cannabis sativa*, *cannabis indica*, *cannabis ruderalis*; de izquierda a derecha respectivamente.



Imagen de libre acceso en www.google.com

La *cannabis sativa* es una planta de zonas tropicales y subtropicales, anual, de la que se pueden obtener diferentes productos, pues no solamente se presenta como una planta medicinal sino que también se puede explotar en la industria ya que de su tallo se puede extraer fibra textil. Del *cannabis* se puede obtener la resina, que se extrae de los cogollos; y el aceite, que se obtiene de las semillas (Rodríguez, 2012, p.248).

El médico debe saber que el término “marihuana” se refiere a un preparado compuesto de flores, hojas y tallos pequeños de la *cannabis sativa*; y que por su parte el término “hachís” se refiere a una pasta a base de la resina prensada (Rodríguez, 2012, p.248). En la siguiente imagen se observan dos presentaciones de cannabis:

Imagen 4. Marihuana y hachís



Imagen de libre acceso en www.google.com

El término “marihuana” también se utiliza para hacer referencia al *cannabis* con altos niveles de 9-delta-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) el cual es el cannabinoide con más actividad psicoactiva; y con bajas concentraciones de cannabidiol (CBD), que es el cannabinoide no psicoactivo. Además el término “Cáñamo industrial” es utilizado para referirse al *cannabis* que tiene altas concentraciones del CBD y muy bajas concentraciones de Δ^9 THC que ha sido usada antiguamente como parte de ropa, champús, jabones, construcciones y papel (Baron, 2015, p.885).

Las investigaciones sobre el *cannabis* medicinal se detuvieron debido a factores políticos estadounidenses, donde se generó una asociación sobre el uso del *cannabis* con la clase social baja, la psicosis, adicción y crímenes; con el objetivo de detener el crecimiento de la industria del cáñamo ya que afectaba a la competencia (quienes producían fibras sintéticas como el nylon). Por tanto terminó siendo una droga prohibida para la industria y la población (Baron, 2015, p.886).

Posteriormente, el Dr. Egeberg recomendó que el *cannabis* fuera clasificado como tipo 1 según la clasificación de sustancias controladas de Estado Unidos, debido a que él consideraba que no existía mucha información sobre esta y por tanto debía mantenerse en esta lista hasta que se lograran completar estudios que esclarecieran el panorama del *cannabis*, por tanto, el ingreso del *cannabis* a esta lista no se hizo bajo evidencia científica sino más bien por desconocimiento de la misma. Al haberse ingresado el *cannabis* a esta lista muchas investigaciones se vieron interrumpidas, deteniéndose así el descubrimiento de posibles beneficios sobre la salud (Baron, 2015, p.886).

Imagen 5. Clasificación de sustancias controladas de Estados Unidos.

I	II	III	IV	V
La droga tiene un alto potencial para el abuso.	La droga tiene un alto potencial para el abuso.	La droga tiene un potencial de abuso menor que las drogas u otras sustancias en las clasificaciones I y II.	La droga tiene un bajo potencial para el abuso en relación a drogas o sustancias de la clasificación III.	La droga tiene un bajo potencial de abuso en relación con las sustancias de la clasificación IV.
La droga no tiene ningún uso médico aceptado en los tratamientos en los Estados Unidos.	La droga tiene actualmente uso médico aceptado en tratamiento (EE.UU.) o ha sido aceptado con severas restricciones para el uso médico.	La droga tiene actualmente uso médico aceptado en tratamiento.	La droga o sustancia tiene actualmente uso médico aceptado en tratamiento.	La droga o sustancia tiene actualmente uso médico aceptado en tratamiento.
Hay una ausencia de seguridad aceptada para el uso de la droga bajo supervisión médica.	El abuso de la droga puede llevar a la dependencia psicológica o física.	El abuso de la droga puede llevar a la dependencia moderada o físicamente baja o a la dependencia psicológica alta.	El abuso de la droga puede llevar a la dependencia física limitada o a la dependencia psicológica con respecto a las drogas u otras sustancias de la clasificación III.	El abuso de la droga puede llevar a la dependencia física limitada o a la dependencia psicológica con respecto a las drogas u otras sustancias de la clasificación IV.
Ejemplos: heroína marihuana ácido lisérgico (LSD)	Ejemplos: metadona oxicodona metanfetamina	Ejemplos: esteroides anabólicos buprenorfina	Ejemplos: alprazolam clorazepate carisoprodol	Ejemplos: pregabalina

El BuraiFélix y Mack, 2014, p.272

En la imagen anterior se observa como al *cannabis* lo clasifican como una droga tipo I, lo que quiere decir que es considerada como de alto potencial de abuso, por tanto en esta clasificación se sostiene que esta droga no tiene ningún uso médico aceptado, y que carece de seguridad para ser utilizada bajo supervisión médica.

La DEA (agencia de control de drogas) sigue rehusándose a reclasificar el *cannabis* debido a que la FDA (administración de medicamentos y alimentos) continúa recomendando que es una sustancia que debe permanecer en la clasificación I. (Baron, 2015, p.888). Lo que genera que no se puedan llevar a cabo estudios poblacionales numerosos, y por tanto no se puedan proporcionar grandes aportes al ámbito científico, a pesar de que al 2011 el 80% de los estadounidenses estaban de acuerdo con que los médicos puedan recetar cannabis medicinal (Uritsky, Lynn & Pradel, 2011, p.1).

El sistema endocannabinoide:

El sistema endocannabinoide ha existido en la evolución de los humanos desde hace más de 500 millones de años, incluso antes de que apareciera el *cannabis*. (Daeninck & Maida, 2016, p.399). Es un sistema muy antiguo que ha sabido adaptarse al paso del tiempo para permanecer vigente, por tanto es de suma importancia llegar a conocerlo mejor cada día.

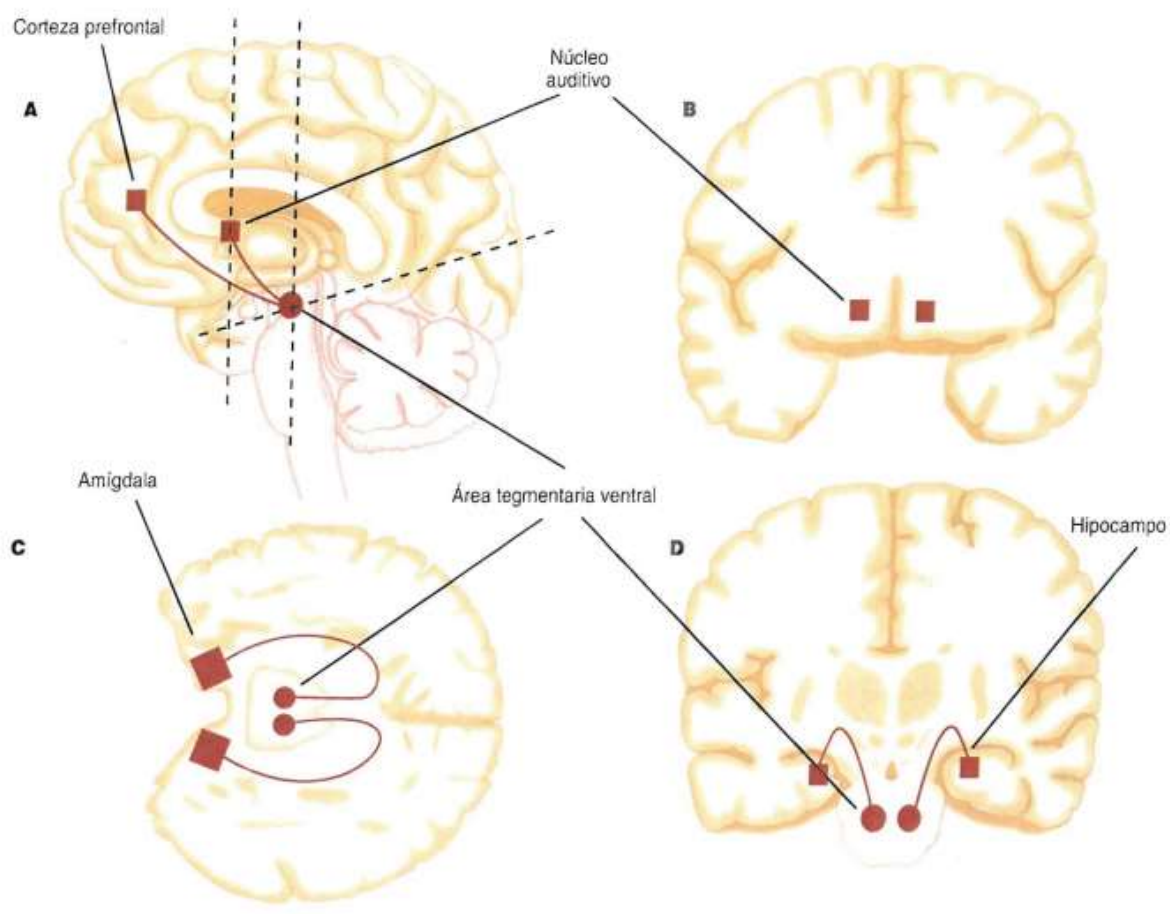
El sistema mesolímbico de dopamina originado en el área tegmentaria ventral (VTA), es el sitio de acción principal donde se puede llegar a desarrollar la adicción por fármacos. El VTA se encuentra en la punta del tallo cerebral y se dirige hacia 4 zonas:

- Núcleo auditivo.
- La amígdala.
- El hipocampo.
- Corteza prefrontal.

(Katzung, Masters, Trevor, 2012, pp.565-566).

La mayoría de las neuronas que se localizan en la zona tegmentaria ventral producen dopamina, por lo tanto cuando estas neuronas comienzan a descargar, se da la liberación de una gran cantidad de dopamina hacia el núcleo auditivo y la corteza prefrontal (Katzung *et al*, 2012, pp.565-566).

Imagen 6. Principales conexiones del sistema mesolímbico en el cerebro.



Katzung *et al*, 2012, p.567

Los cannabinoides son sustancias que aparte de actuar sobre la dopamina, también tienen la capacidad de aumentar la excitación de circuitos corticales al dar una inhibición presináptica de la liberación de GABA. Además, para que una persona desarrolle adicción a una sustancia, en este caso al *cannabis*, debe ser vulnerable genéticamente y debe interactuar con factores ambientales que le faciliten el paso a la adicción (Katzung *et al*, 2012, pp. 570-571):

- Genética: Se debe a las diferencias que existen entre individuos para codificar enzimas importantes para la absorción, metabolismo y excreción de las sustancias

así como también las diferencias que existan en los receptores de las personas (Brunton, Chabner, Knollmann, 2012, pp. 651-652).

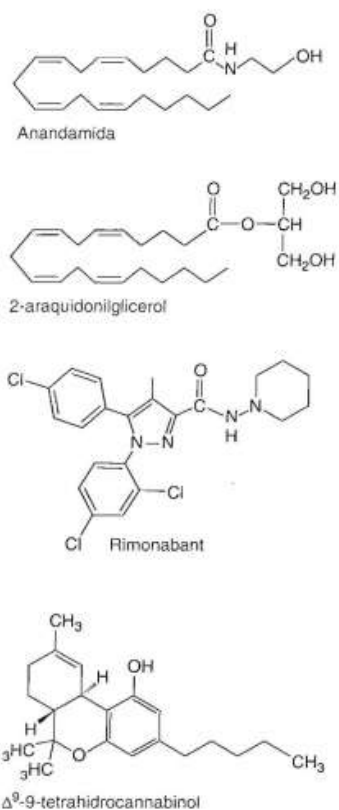
- Ambiente: Se ha visto que el consumo de drogas se debe en gran medida a la presión a la que se expone la persona en su grupo social donde debe consumirla para ser aceptado, y también se debe a que puede que esa persona no tenga otros recursos para experimentar placer o diversión (Brunton *et al*, 2012, pp.651-652).

Los efectos que se observan al utilizar *cannabis*, se deben a la interacción de los cannabinoides con los receptores CB1, CB2 y GPR55, los dos primeros son ampliamente conocidos, y el tercero está en vías de caracterización (Brunton *et al*, 2012, p.388, Daeninck *et al*, 2016, p.399). Lo que les otorga una amplia distribución para interactuar con el individuo.

Los receptores tienen una amplia distribución en el cuerpo humano, los sitios principales donde se pueden localizar los CB1 son a nivel central como en los ganglios basales, hipocampo, cerebelo y corteza cerebral, pero también se pueden encontrar a nivel de leucocitos y testículos, esta distribución hace que estén asociados a funciones tan importantes como el juicio, el aprendizaje, la memoria, el pensamiento, el placer, percepción del tiempo, percepción sensorial y la coordinación muscular; los receptores CB2 se localizan más a nivel periférico, como en bazo, amígdalas, médula ósea, leucocitos de sangre periférica, actuando también sobre el sistema inmune, páncreas, piel, corazón, vasos sanguíneos, tracto urogenital y gastrointestinal (Baron, 2015, p.889, Brunton *et al*, 2012, p.388; Grotenhermen, & Muller-Valhl, 2012, p.496; Rodríguez, 2012, p.250)

Existen canabinoides endógenos y canabinoides exógenos. Los canabinoides endógenos son el 2-araquidonil glicerol y la anandamida, los cuales actúan al unirse a los receptores CB1, estos son altamente liposolubles, tienen la capacidad liberarse a la membrana somatodendrítica postsináptica donde se difunden al espacio intracelular para así actuar sobre los receptores presinápticos CB1 (y así inhibe la liberación de glutamato o GABA); por su parte, los canabinoides exógenos principales son el THC y el CBD, el primero genera una desinhibición del sistema dopaminérgico, generalmente por una inhibición presináptica de neuronas GABA a nivel del VTA (Katzung *et al*, 2012, pp. 572-573).

Imagen 7. Ligandos de receptores canabinoides.



Ligandos de receptor de cannabinoide. La anandamida y el 2-araquidonilglicerol son agonistas endógenos. Rimonabant es un antagonista de receptor de CB sintético. Δ⁹-tetrahidrocannabinol es un agonista de CB derivado de la marihuana.

El proceso de neurodesarrollo y maduración cerebral tiene cabida hasta los 12-17 años de edad, en esta etapa se generan cambios en el sistema límbico, hipocampo y corteza prefrontal. El sistema endocanabinoide se encarga de regular la proliferación, migración, especificidad y sobrevivencia de las células neuronales progenitoras, por tanto una exposición sostenida al *cannabis* dará efectos adversos graves en el cerebro del individuo (Rodríguez, 2012, p.251).

Desde muchos años se han comparado los efectos del sistema endocanabinoide y el opioide, encontrándose que los cannabinoides tienen una mayor cantidad de receptores en comparación con las sustancias derivadas del opio, en una relación 10:1 respectivamente, además, el sistema endocanabinoide posee receptores externos e internos, mientras que por su parte los derivados del opio solo cuentan con receptores externos (Daeninck *et al*, 2016, p.399).

Farmacocinética:

Imagen 8. Farmacocinética de varias presentaciones del cannabis.

Route of administration	Action		Amenable to self-titration
	Onset (min)	Duration (h)	
Smoked	5	2-4	++++
Vaporized	5	2-4	++++
Oral			
Botanical			
Cooked	30-60	8-12	+
Oil	30-60	8-12	+
Tea	30-60	8-12	+
Nabilone	60-90	8-12	+
Dronabinol	30-60	4-6	+
Oromucosal (nabiximols)	15-40	2-4	++

Daeninck *et al*, 2016, p.400

Los metabolitos del THC se metabolizan a nivel hepático y da como resultado al 11-hidroxi-THC el cual es similar al THC; y el 9-carboxi-THC que se excreta por orina y funciona como marcador biológico de consumo de *cannabis* (Flórez, 2014, p.566).

El THC tiene un inicio de acción al consumirse fumada de 20-30 minutos, un tiempo de vida media de 4 horas, la concentración máxima se alcanza a las 2 horas y tiene una duración total de 3 horas (Brunton *et al*, 2012, p.664, Flórez, 2014, p.566 y Katzung *et al*, 2012, p. 664).

El dronabinol que se consume por vía oral sufre un primer paso hepático, por lo que los metabolitos que se excretan lo terminan haciendo por vía urinaria y fecal durante semanas, por orina se desecha un 10-15%, y por las heces se elimina el resto (Katzung *et al*, 2012, p.1100). El dronabinol que se consume por vía oral tiene un inicio de acción de 1 hora, su efecto máximo se da posterior a 2-4 horas de haberlo consumido, además tiene más de un 95% de unión a proteínas plasmáticas (Brunton *et al*, 2012, p. 1345).

Por otro lado, la nabilona que se consume por vía oral alcanza una concentración máxima a las 2 horas. Su compuesto principal posee una vida media de 2 horas mientras que sus metabolitos poseen una vida media de 35 horas. Los metabolitos de este compuesto se excretan por vía fecal en un 60% y por vía urinaria un 25% (Brunton *et al*, 2012, p. 1345).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Diseño:

Se realizó una investigación bibliográfica sobre las últimas actualizaciones que existen respecto al uso de la marihuana y sus derivados con fines medicinales en pacientes con dolor para proveer a la sociedad costarricense una fuente reciente sobre este tema.

Criterios de inclusión y criterios de exclusión:

Cuadro 1. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Se incluyeron artículos que tenían un máximo de 5 años de antigüedad. • Se seleccionaron diferentes artículos, tanto en inglés como en español. • Se incluyeron artículos basados en el uso del <i>cannabis</i> con fines medicinales tanto en paciente con dolor crónico como usos alternativos. • Se incluyeron artículos relacionados con las ventajas y desventajas que tiene el <i>cannabis</i> medicinal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se excluyeron artículos que tenían más de 5 años de antigüedad. • Se descartaron artículos que no estaban en relación al uso de <i>cannabis</i> con fines medicinales. • Se descartaron artículos que estaban únicamente relacionados sobre el <i>cannabis</i> recreacional.

Estrategias de búsqueda:

Para la confección de esta revisión se optó por obtener información en fuentes como la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS), la Biblioteca del Hospital Calderón Guardia (HCG) y la Biblioteca de la Universidad Internacional de las Américas (UIA), también

se indagó en fuentes virtuales como Pubmed, Google académico y Medline, así como en las plataformas virtuales de información del Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Food and Drug Administration (FDA), la Organización de las Naciones Unidas (ONU), la Asamblea Legislativa de Costa Rica, el Ministerio de Salud Pública de Costa Rica y de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS).

Además se decidió agregar una sección del documento sobre la opinión de expertos en relación a dicho tema debido a la gran importancia que tiene la experiencia adquirida por ellos a lo largo de los años en su práctica profesional.

Para la recopilación de información se hizo uso de palabras clave como Marihuana medicinal, *cannabis sativa*, medicina natural y cuidados paliativos, marihuana y el cáncer, marihuana y el dolor crónico, historia de la *cannabis sativa*, leyes sobre la marihuana en Costa Rica.

Extracción de datos:

Durante la búsqueda de información para la confección de esta revisión bibliográfica, se encontraron sesenta y un artículos, de los cuales se extrajeron veinte que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión planteados, los otros cuarenta y un artículos se descartaron ya que no generaban aportes a este proyecto. De los veinte artículos seleccionados, seis estaban en español y catorce estaban en inglés.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS

Cuando algunos pacientes se encuentran con una enfermedad terminal o de otro tipo y ya han agotado todas las opciones terapéuticas que le podía ofrecer el gremio médico para sobrellevar dicha patología de una mejor manera, tienden naturalmente a frustrarse y a preguntarse ¿por qué no hay una terapia alterna a la que puedan acudir y obtener resultados satisfactorios?.

El médico que por desconocimiento no le da más opciones terapéuticas al paciente o no evacúa las dudas del paciente en torno a otras terapias, genera que se pierda la buena relación médico paciente y que el enfermo acuda a otras fuentes para informarse sobre qué puede hacer, llegando incluso a bases de datos sin fundamentos adecuados en busca de una salida para su enfermedad ((Desroches *et al.*, 2014, p4).

Los médicos deben orientar a sus pacientes, deben informar e investigar las mejores opciones que existen para ellos, por tanto si al día de hoy un paciente llega a la consulta en busca de información sobre la marihuana medicinal, lo ideal es que los doctores tengan bases para explicarle a los pacientes el impacto que tiene ésta terapia en sus vidas y su patología desde un punto de vista científico.

Por tanto, el decirle a los pacientes que no hay suficientes estudios alrededor de la marihuana sería mentirles, porque si existe gran cantidad de información que se ha recopilado a lo largo de los años por medio de investigaciones científicas. Al no explicarles este conocimiento a los pacientes se estaría cayendo en la negación de información a un enfermo que claro está tiene muchas dudas y preguntas que pensaba evacuar al acudir al médico (Desroches *et al.*, 2014, p4).

A pesar de que el *cannabis* ha sido perseguido y señalado como una droga peligrosa para las personas, se han logrado realizar estudios con base en dicha planta para conocer sus componentes, sus efectos, su mecanismo de acción, su farmacocinética, y sus contraindicaciones, e incluso se ha logrado extrapolar dicha información a las investigaciones científicas en enfermedades específicas donde se compara el efecto de la marihuana con el de otros medicamentos o el placebo. Esto ha hecho que muchos estén dejando de lado los prejuicios existentes en torno a la marihuana y empiecen a absorber información verídica con base científica para así crear su propio criterio.

Existen tres pasos fundamentales que debe tener en cuenta el médico que tiene permiso para recetar *cannabis* medicinal:

- Primero, tener clara la perspectiva que tiene como persona el médico respecto al *cannabis* y así separar sus prejuicios del contexto clínico en el que se encuentra en contacto en ese momento.
- Segundo, tener en cuenta el apreciar los factores de riesgo que presenta el paciente y sumarle los posibles problemas que puede llegar a causarle la utilización de esta terapia, por ejemplo si hay historia personal o familiar de esquizofrenia, psicosis, infarto agudo de miocardio, si la paciente se encuentra en gestación, o si es un paciente de edad avanzada.
- Tercero, agotar otras medidas terapéuticas antes de recomendar la terapia con *cannabis* a los pacientes, también se debe saber reconocer aquel paciente que solicita el *cannabis* para su patología pero que rechaza otras terapias previas que le podrían ser beneficiosas, aquí es donde se debe tener cuidado, pues cabe la posibilidad de que este paciente tenga otras motivaciones para adquirir el medicamento aparte del alivio de su enfermedad

(Desroches *et al.*, 2014, p4.).

Respecto a estos pasos que se deben de tomar en consideración antes de prescribir el *cannabis* cabe destacar la gran importancia de que el médico se capacite, investigue y compare información para desarrollar un criterio científico en torno a este tema. El médico debe ser capaz de reconocer un paciente que se puede ver perjudicado con esta terapia al manejar conocimiento sobre las principales contraindicaciones y efectos adversos entorno al *cannabis*. Además debe identificar precozmente las personas que buscan abusar del medicamento de una u otra manera.

La marihuana ha pasado por una gran cantidad de interrogantes y ha sido tachada como una droga tipo 1 bajo la ley de sustancias Controladas en Estados Unidos, sin fundamentos tangibles y adecuados (Baron, 2015, p.886), es por eso que quienes no estaban de acuerdo con la clasificación decidieron seguir investigando más al respecto sobre esta droga, llegando así a darse a conocer el descubrimiento de los compuestos principales de la marihuana THC y CBD, quienes son los principales responsables de los efectos que tiene la planta sobre las personas (Waldo, 2006).

El *cannabis* actúa sobre las personas de diferentes maneras, por eso es importante conocer los síntomas y patologías principales sobre los que actúan, por tanto, se recopiló información sobre los efectos que tiene la marihuana en pacientes que sufren de dolor por cáncer, dolor crónico no relacionado al cáncer y usos alternativos de la marihuana en otras enfermedades.

A continuación se hablará sobre el efecto que tiene el *cannabis* en:

- Náuseas.
- Vómitos.
- Dolor.
- Anorexia.
- Disgeusia.
- Ansiedad.
- Depresión.

- Sueño.
- Cáncer avanzado.
- Síntomas pulmonares.
- entre otros.

Sin embargo primero se comenzará por hablar un poco de la marihuana a nivel mundial y datos interesantes que son importantes conocer.

La situación mundial sobre el uso del *cannabis* es un tanto contradictorio entre países e incluso entre estados de un mismo país, por un lado, están aquellos países y estados que la han legalizado con fines medicinales, los que la han legalizado con fines medicinales y recreacionales, los que permiten su uso personal en pequeñas dosis y aquellos donde es completamente prohibida (Liccardo *et al*, 2017).

Ahora bien, hay que hacer diferencia entre la marihuana con fines medicinales y aquella con fines recreacionales, ya que no son lo mismo. La perspectiva entorno a estos usos (medicinal o recreacional) difiere también dependiendo de los sitios o países donde se encuentra la persona, como ya lo hemos visto en apartados anteriores, existen muchos países que la han legalizado como producto medicinal y o recreacional.

En la mayoría de los casos los usuarios de la marihuana con fines medicinales son adultos, por ejemplo, en el estado de Colorado, únicamente 41 pacientes adolescentes al 2016 recibieron la aprobación para adquirir el *cannabis* (Corley, Hopfer, Sakai, Salomonsen-Sautel, y Thurstone, 2012, p. 694). Como se explicará más adelante no se debe utilizar indiscriminadamente en la población infantil o menor de 18 años pues se cree que puede ocasionar efectos adversos a largo plazo.

Además, algunos autores concluyen que la utilización de la marihuana medicinal tiene un impacto importante sobre el uso de la marihuana recreacional (Corley *et al*, 2012, pp. 694.695). De este modo se entiende que los usuarios de *cannabis* medicinal pueden afectar a quienes los rodean incentivando inconscientemente a que utilicen el *cannabis* recreacional ya que no se observan efectos adversos importantes.

En 2009, llevaron a cabo un estudio donde se observó que la población adolescente podía adquirir con mayor facilidad la marihuana mediante conocidos que tenían la licencia para consumirla con fines medicinales versus aquellos que no conocían a personas bajo estas características y por lo tanto consumirla recreacionalmente con mayor facilidad, incluso cuyo frecuencia de consumo abarcaba más de 20 veces al mes en el año anterior (Corley *et al*, 2012. p.695). Esta cifra es alarmante ya que no se esperaba que la marihuana medicinal tuviera tal impacto sobre dicha población que decidió comenzar a utilizarla de manera recreacional.

Por lo anterior Corley *et al* decidieron hacer un estudio en torno a los adolescentes que consumían marihuana. Se estudiaron 164 adolescentes, de los cuales el 73,8% habían utilizado la marihuana medicinal de otra persona, de estos 122, el 80% eran hombres (Corley *et al*, 2012. p.697). Lo que demuestra que los usuarios del *cannabis* medicinal están anuentes a compartir con otros sus dosis de manera indiscriminada si se los solicitan, por tanto se debe educar a los usuarios que tienen acceso legal al producto con el fin de evitar estas situaciones.

Además, se comparó con los que no utilizaban la marihuana medicinal, de esto se obtuvo que el 89,3% (los que utilizaban la marihuana medicinal de otros pacientes) sufrían mayor abuso y dependencia comparado con aquellos que no utilizaban la marihuana medicinal (66,7%) y la adquirían por sus propios medios de manera ilegal con conocidos o con contactos que se encargan de distribuir el producto (Corley *et al*, 2012. p.697).

De los adolescentes estudiados solo el 11,3% consideraron que fumar marihuana regularmente tiene un riesgo importante para su salud, sin embargo el resto de adolescentes consideraron que el uso de la marihuana no tiene ningún riesgo. Este estudio recomienda que los médicos hablen con sus pacientes para que no le faciliten su medicamento a otra persona, especialmente en a los adolescentes (Corley *et al*, 2012, pp.697-700). Además cabe destacar que al ser una población controlada la que recibe el producto medicinal también existe la posibilidad de poder captar a los usuarios de marihuana que la adquirieron mediante usuarios legales y así brindarles educación sobre el tema, para evitar que estas situaciones se repitan.

Este estudio concluyó que el uso de la marihuana medicinal por parte de los adolescentes es muy común (Corley *et al*, 2012, p.701). Dicha información revela un problema nuevo que no se predecía cuando se legalizó el uso medicinal de la marihuana, y se debe estudiar para poder tomar medidas al respecto con la mayor brevedad posible para evitar secuelas a largo plazo en esta población. Además, cabe destacar la importancia de no extrapolar dicho estudio a todas las poblaciones a nivel mundial, ya que habría que indagar más sobre el tema a nivel internacional para ver si este patrón se repite o no y si existen lugares donde se han preparado para evitar dicha situación.

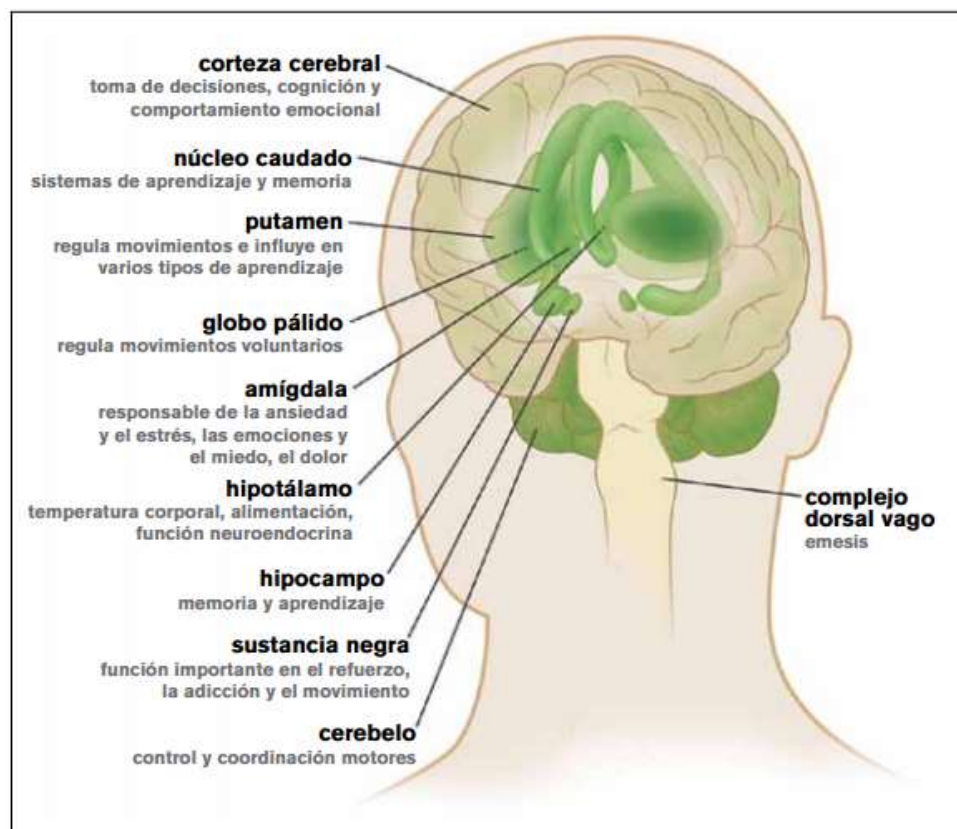
Al ser una droga popularmente conocida y utilizada principalmente por algunos grupos sociales más desfavorecidos para fines recreativos, se insistió en la necesidad de conocer a fondo como era que se daban sus efectos (), sin embargo poco se pudo avanzar cuando se asignó esta planta a la lista 1 afortunadamente no todos los estudios se detuvieron cuando fue catalogada así y esto dio pie a importantes descubrimientos.

Con el descubrimiento del sistema endocannabinoide se han buscado estrategias para desarrollar fármacos que actúen sobre estos y así modular el dolor, dicho sistema es de suma importancia por la localización de los receptores CB1 y CB2 tanto central como periféricamente, lo cual les otorga una amplia distribución para trabajar en el cuerpo humano (Desroches *et al*, 2014, p.2). Por tanto las investigaciones alrededor del tema son innumerables.

El CB1 se distribuye de una manera muy amplia en sitios donde se regula el dolor, como lo son los extremos distales de las neuronas aferentes primarias, asta posterior de la médula espinal, materia gris periacueductal, zona ventroposterolateral del tálamo, corteza anterior cingulada, la amígdala y la corteza prefrontal. Los receptores CB2 por otra parte actúan de manera directa sobre la liberación de neurotransmisores, disminuyendo así los mediadores proninflamatorios y por tanto también el dolor (Desroches *et al*, 2014, p2).

En la siguiente imagen se observan algunos sitios donde se pueden localizar receptores de cannabinoides a nivel cerebral:

Imagen 9. Localización de receptores CB1 intracerebral



El principal objetivo farmacéutico es poder llegar a los receptores CB1 y CB2 para así inhibir la captación y el metabolismo de los cannabinoides endógenos en aquellos sitios donde se desean mayores concentraciones de endocannabinoides y aprovechar la sinergia que pueden desarrollar estos con los opioides para obtener mejores resultados (Desroches *et al*, 2014, p.2).

Es importante recordar que las concentraciones de THC en un cigarrillo pueden variar constantemente dependiendo del productor, el tipo de técnica empleada para producir el *cannabis*, dígase si es cultivada en una maceta, bajo luz natural o si es con hidroponía, la especie de planta que se utilice también es de suma importancia. En los años de 1960 y 1970 el contenido de Delta-9-tetrahidrocannabinol contenido en un cigarrillo era de 10mg, pero como ya se mencionó estas concentraciones se han ido modificando con el tiempo. Se ha ido perfeccionando el cultivo del *cannabis* para potenciar sus efectos, encontrándose concentraciones de 150-300mg de Delta-9-tetrahidrocannabinol en un solo cigarrillo a la actualidad (Rodríguez, 2012, p.248 y Alvear, 2015, p.163).

Efectos del *cannabis* en pacientes con cáncer:

El efecto que tiene el *cannabis* sobre las náuseas y los vómitos relacionados a la quimioterapia comenzaron a observarse con estudios de los años de 1970 y 1980, donde se observó que eran igual de efectivos e incluso superiores que los antieméticos de la época, la base de esta información fue obtenida de una revisión que hizo Grotenhermen *et al* después de haber trabajado con cuarenta y un estudios, de los cuales cuarenta mostraron efectos positivos y uno mostró efectos negativos del uso del cannabis en las náuseas y los vómitos por quimioterapia (F. Grotenhermen *et al*, 2012, p.497).

La FDA aprobó el dronabinol y la nabilona, los cuales son derivados sintéticos de la THC, como medicamento en el control de náuseas y vómitos en pacientes que no se ven beneficiados con el uso de otros antieméticos y que presentan náuseas y vómitos causados por la radioterapia y

la quimioterapia, además también los aprobó como productos estimulantes del apetito en pacientes desnutridos y con SIDA (Alvear *et al*, 2015, p. 162). Hecho que ha sido de gran significancia para la población que presenta estos síntomas y patologías, debido a la mejoría que presentan al usar estos medicamentos.

La dosis que se recomienda para la nabilona es de 1-2mg dos veces al día, de 1-3 horas antes de recibir la quimioterapia, incluso puede ser de ayuda el usar de 1 a 2 mg la noche antes de la aplicación de la quimioterapia. Por otro lado, se recomienda utilizar el dronabinol con una dosis inicial de 5mg/m², de una a tres horas antes de recibir la quimioterapia, y después de la quimioterapia recibir la dosis cada 2 a 4 horas, para administrar un total de 4 a 6 dosis al día (Abrams y Gúzman, 2015, p.4).

Una revisión bibliográfica de 30 estudios encontró que el dronabinol, la nabilona y el levonantradol intramuscular tenían mejores efectos como antieméticos que los neurolépticos de la época. Otro estudio que incluyó 15 documentos, en estos se observó que la nabilona era mejor antiemético que la clorperazina, la domperidona y el alizapride (Mellar, 2016, p.918), sin embargo lastimosamente no se hicieron comparaciones con antagonistas de serotonina para poder observar cual es mejor.

Otra revisión se llevó a cabo en 1980 en donde se recopiló información de 18 estudios con un total de 1100 pacientes, en dicho documento se comparaba el uso del *cannabis*, el placebo y otros neurolépticos, este estudio dio como resultado beneficios en pro del uso de la marihuana como antiemético (Bar-Sela, Drawsheld, Goldberg, Muller, Omer y Vorobeichik, 2013, p.5). Lo que quiere decir, que desde épocas muy antiguas la marihuana ha demostrado poseer potenciales terapéuticos que debían ser explorados con mayor afinidad.

Además se hicieron 3 estudios pequeños para observar el efecto del *cannabis* fumado en pacientes con náuseas y vómitos causados por la quimioterapia, 2 estudios se hicieron en

pacientes en cuyo caso el dronabinol no había dado efecto beneficioso y el otro fue para comparar el dronabinol con los dos que si estaban implementando el uso del *cannabis* fumado. De esto lo único que se obtuvo fue que el 25 % de los pacientes tenían un efecto positivo de la sintomatología al usar *cannabis* fumado, el 35% prefería el dronabinol, 20% prefirió el *cannabis* fumado y el 45% restante no tuvo ninguna preferencia (Mellar, 2016, p.918). Por lo tanto el uso del *cannabis* fumado no demostró ser un tratamiento mucho mejor que el tratamiento con dronabinol.

A pesar de que las poblaciones estudiadas en las náuseas han sido pequeñas al igual que la mayoría de las investigaciones realizadas en otras enfermedades, se ha visto que el dronabinol es superior a los antieméticos neurolépticos, sin embargo, se han desarrollado nuevos antieméticos más efectivos y esto hace que los cannabinoides no sean productos que se recomienden de primera línea (Alvear, 2015, p.162).

Para los pacientes que cursen con náuseas y vómitos debido a un cáncer avanzado, se recomienda que utilicen productos de primera línea como lo son la metoclopramida y el haloperidol, de segunda línea con antagonistas de receptores serotoninérgicos o la olanzapina. El *cannabis* únicamente se recomienda en casos de náuseas y vómitos que no responden adecuadamente al tratamiento convencional (Mellar, 2016, p.919).

En un estudio de 600 pacientes, la nabilona demostró ser mejor que el placebo, que la proclorperazina, la domperidona y el alizaprid, además demostró ser efectivo ante el efecto de la anestesia posterior a una cirugía abdominal. En dicho estudio, se vio que el *cannabis* es superior a la clorpromacina, e igual de efectivo que la metoclopramida, el tietilperazina y el haloperidol (Abrams *et al*, 2015, p.4). Lastimosamente no se hace énfasis que línea de tratamiento se debía asignar (si es considerado o no un fármaco de primera, segunda o tercera línea).

Reportes anecdóticos de pacientes que fumaban cannabis antes de recibir quimioterapia confirmaron la mejoría en su calidad de vida. Por otro lado los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se encontraban con radioterapia y que recibieron tratamiento con nabilona no tuvieron efectos beneficioso, sin embargo los que fumaban marihuana si vieron efectos positivos a largo plazo sobre los efectos residuales de la radiación (Daeninck *et al*, 2016, p.401).

En estos casos hay que recordar que los efectos pueden variar de una población a otra en dependencia de las características de las personas que conformen ese grupo, ya que se observó que la nabilona en el grupo de 600 personas generó efectos beneficiosos pero en el caso de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello no hubieron mejorías en ningún sentido, esto no quiere decir que la nabilona no sea buena, sino que la nabilona para ese grupo en específico no es efectiva.

Del mismo modo que se ha estudiado los efectos del cannabis sobre las náuseas y los vómitos, también se ha estudiado su efecto en el tratamiento del dolor. Se han llevado a cabo estudios posquirúrgicos comparando los pacientes que son usuarios frecuentes del cannabis y los que no la utilizan, donde se observó que los pacientes que si eran usuarios requerían una mayor cantidad de opiáceos que los que no usaban el *cannabis* para sobrellevar mejor el posoperatorio (Beaulieu *et al*, 2016, p.4). Por tanto, se vio que el *cannabis* en el dolor agudo no es efectivo y no se recomienda su uso bajo estas características (Daeninck *et al*, 2016, p.400). Además se logró apreciar que en dado caso que se aplicara al momento del postoperatorio lo mejor sería no haber utilizado el *cannabis* en la antigüedad ya que el haberlo usado se asocia a más dolor.

Los cannbinoides tienen un efecto antiinflamatorio al actuar sobre los receptores de los mastocitos, la histamina y serotonina, lo que hace que no se den las señales químicas para aumentar el dolor en el paciente (Abrams *et al*, 2015, p.5). Es decir que los cannabinoides son efectivos para bloquear el dolor que puede llegar a experimentar un paciente con cáncer.

Los pacientes con cáncer experimentan dolor crónico tanto por la enfermedad como por el tratamiento que reciben, por eso se han tratado de buscar mejores opciones para darles una mejor calidad de vida a estos pacientes. El dolor que presenta el paciente puede ser por el tipo de quimioterapia que recibe, si especialmente es a base de platinum o taxanes, o puede ser por el mismo cáncer que se debe a la inflamación, invasión mecánica del hueso, por la estimulación sensitiva de otras estructuras o daño nervioso, el cual se caracteriza por ser un dolor severo, persistente generalmente resistente al tratamiento con derivados del opio (Abrams *et al*, 2015, p.5-6)

Se comparó el uso de THC, el THC-CBD y el placebo, que dio muy buenos resultados en favor del uso del THC-CBD, donde se registraron reducciones del dolor de incluso del 30% de la base del dolor que presentaban los pacientes, dicho estudio también observó el efecto a largo plazo del tratamiento, con un mínimo de 2 días, un máximo de 579 días y una media de 25 días de duración, estos pacientes no registraron reducción del efecto que tiene el *cannabis* al utilizarlo a largo plazo ni debieron incrementar la dosis diaria para mantener el efecto (Beaulieu *et al*, 2016, p.9 y Abrams *et al*, 2015, pp.5-6).

Otro trabajo se concentró en 263 pacientes a los cuales el tratamiento con opioides no les daba efecto alguno, a estos pacientes se les agregó nabiximol en cuatro grupos, uno con dosis bajas (1-4 sprays por día), otro con dosis medianas (6-10 sprays por día), otro a dosis altas (11-16 sprays por día) y un grupo con placebo aparte del opio correspondiente. Dando resultados muy beneficiosos en dosis bajas y medianas pero no a dosis altas de nabiximol ya que en esta última era común que los pacientes presentaran náuseas (Beaulieu *et al*, 2016, p.9, Allende, Fallon, Ganae-Motan, McQuade, Portenoy, Shaiova, Weinstein, Wright y Yanagilhara, 2012, p.439-443; y Bar-Sela *et al*, 2013, p.5).

En 1975 se realizó otro estudio donde se comparaba el dronabinol y el placebo, en dosis de 10mg/d y 20mg/d, la dosis de 10mg/d fue mejor tolerada que la de 20mg/d, en las dosis más altas los efectos secundarios que se vieron principalmente fueron somnolencia, visión borrosa y

mareos, sin embargo el dronabinol de 15mg/d y 20mg/d le otorgaba al paciente más beneficios que el placebo, del mismo modo se observó que era igual de efectivo que dosis de codeína de 60-120mg (Mellar, 2016, p.917 y Abrams *et al*, 2015, p.5).

Para observar mejor el efecto que tenía el *cannabis* con la morfina en pacientes con dolor por cáncer, se obtuvieron datos donde se comparaba el nabiximol oral en spray compuesto por 2.7mg de THC y 2.5mg de CBD por cada 100mcL y morfina con dosis de 271mg, dando como resultados que aquellos pacientes bajo este régimen presentaron una disminución de la severidad del dolor y reducción en la terapia de rescate al usar un promedio de 8.75 sprays al día (Mellar, 2016, p.917 y Allende *et al*, 2012, pp. 444-445).

En pacientes con dolor neuropático se ha estudiado que el nabiximol puede ser efectivo cuando se utiliza bajo un régimen de 24 dosis al día, el estudio que demostró esto tuvo una duración de 38 semanas, dando como resultados una reducción del dolor de hasta el 30-50% (Mellar, 2016, p.918).

Posteriormente se observaron otros 308 pacientes, de los cuales solo 234 completaron el estudio, dicha investigación duro 9 meses. Este trabajo demostró que el 75% de los pacientes tuvieron una mejoría en la intensidad del dolor, 22% no sufrieron cambios y 8% de ellos empeoraron, además el efecto máximo se dio entre las semanas 14-26, pero el dolor comenzó a incrementarse nuevamente alrededor de la semana 38 (Mellar, 2016, p.918). Esto hace diferencia con uno de los estudios citados anteriormente donde el efecto se mantenía a pesar del tiempo.

Debido a que existen tantos estudios que demuestran los beneficios que hay al utilizar los cannabinoides más los opioides, fue que la Sociedad Canadiense del Dolor decidió recomendarla como tratamiento de tercera línea en el abordaje del dolor neuropático (Daeninck *et al*, 2016, p.400 y Abrams *et al*, 2015, p.6). Por tanto se cuenta con una base firme para recomendar esta terapia combinada a los pacientes que la necesiten.

La anorexia y la caquexia son parte de los síntomas que llegan a desarrollar los pacientes con cáncer, sin embargo la información que existe sobre el uso del *cannabis* en esta población no es tan contundente como lo han hecho las investigaciones alrededor del efecto que tiene el *cannabis* en el dolor, las náuseas y los vómitos. Se realizó un estudio donde se comparaba el efecto que tiene el *cannabis* oral (dronabinol), el acetato de megestrol oral y ambas juntas, y dicha investigación no mostró ninguna mejoría estadística respecto la ganancia de peso en ninguno de los grupos estudiados (Daeninck *et al*, 2016, p. 401). Por tanto lo ideal es no recomendar esta terapia ya que no hay efectos beneficiosos documentados.

En torno a este tema, Canadá llevó a cabo un pequeño estudio con dronabinol 2.5mg oral dos veces al día en pacientes con cáncer avanzado. La duración de este estudio fue de 18 días, lo interesante fue que los resultados fueron un aumento en el gusto del sabor por la comida, lo que no generó ganancia de peso pero si mejoró la calidad de vida de estos pacientes (Daeninck *et al*, 2016, p.401 y Mellar *et al*, 2016, p. 920). Por tanto se debe analizar el caso particular de cada paciente, ya que lo que se busca con las terapias paliativas es mantener al paciente lo más cómodo posible.

A pesar de los estudios citados anteriormente, también se han llevado a cabo otras investigaciones donde se habla que el uso oral de THC estimula el apetito y enlentece la pérdida de peso en los pacientes con cáncer. Para llevar a cabo esta investigación, lo que se hizo fue tomar 469 adultos y dividirlos en 3 grupos, un grupo solo recibía THC 2.5mg oral dos veces al día, otro grupo recibía megestrol 800mg oral diario, y un tercer grupo que recibía tanto THC como megestrol, obteniéndose que el grupo que recibió megestrol aumentó el apetito en un 75% y el peso en un 11%, el grupo que recibió el THC aumentó el apetito en un 49% y aumentó la ganancia de peso en un 3% y finalmente, el grupo que consumió tanto el THC y el megestrol simultáneamente no mostró beneficios adicionales a dichos pacientes (Abrams *et al*, 2015, p.4 y Mellar *et al*, 2016, p.919).

Es importante recordar que estos estudios únicamente se han llevado a cabo con marihuana oral, y no se han hecho investigaciones con la marihuana fumada, situación que podría ser interesante conocer para ver si la vía de administración genera cambios en los resultados obtenidos de los estudios que ya se han hecho.

Los cannabinoides también tienen efecto sobre las situaciones de ansiedad, depresión y el insomnio, siendo de gran utilidad en pacientes que requieren cuidados paliativos, porque así se logra dar mejor calidad de vida a estos pacientes en la medida de lo posible (Abrams *et al*, 2015, p.6 y Allende *et al*, 2012, pp. 443-444).

A lo largo del tiempo se ha estudiado la capacidad que tiene el *cannabis* para actuar sobre el cáncer, por eso es que en esta parte del documento se hablará sobre el efecto que tiene la marihuana sobre algunos tipos de cáncer.

En el 2016 se reportó un caso en Canadá sobre un paciente con cáncer al que se le aplicó *cannabis* medicinal. El paciente era un masculino de 44 años de edad, el cual hacía tres años había sido diagnosticado con un cáncer escamocelular en la cavidad derecha de su boca, el cáncer fue retirado quirúrgicamente y controlado con radioterapia y quimioterapia, posteriormente sufrió una recurrencia de la patología generándole una erosión de su mejilla derecha, y por tanto el paciente terminó con una fistula orocutánea (Daeninck *et al*, 2016, pp.2-3).

Dicho paciente a pesar de la utilización de altas dosis de hidromorfina, pregabalina y dexametasona continuaba con un dolor muy intenso, por lo que fue referido a la clínica de cuidados paliativos. Este paciente presentaba un dolor 9 de 10, y además presentaba constipación y somnolencia por el tratamiento bajo el que se encontraba, este paciente también sufría de insomnio, depresión, náuseas y anorexia, así que se le recetó el tratamiento convencional que ya tenía de base más una presentación vaporizada de *cannabis* medicinal (Daeninck *et al*, 2016, pp.2-3).

Para su segunda visita médica, el paciente reportó una mejoría muy significativa de su dolor, incluso discontinuó la pregabalina y la dexametasona y redujo la dosis de la hidromorfina en un 25% aproximadamente. Él se encontraba utilizando de 0.5-1.0g de cannabis seca por día que se nebulizaba cada 2-4 horas, así como 15 minutos antes de su cambio de gasa del día. Este paciente también reportó una mejoría en las náuseas, insomnio y el apetito (Daeninck *et al*, 2016, p.3).

Al momento de su tercera y cuarta visita clínica su lesión había aumentado de tamaño, pero el dolor se encontraba en límites tolerables, para estos dolores sólo había aumentado un poco la dosis de su opioide, sin embargo, su fistula le impedía continuar el uso del vaporizador por lo que se le ofreció un compuesto tópico que no había sido usado en humanos con cáncer nunca antes, se le informó al paciente y este aceptó, él debía aplicarse 1-2cc del aceite por dentro y por fuera de la lesión (Daeninck *et al*, 2016, pp.3-4).

En la quinta visita médica, él informó que utilizaba el producto cuatro veces al día, el inicio del efecto empezaba a darse a los 10-15 minutos de aplicado el producto y su efecto tenía una duración aproximada de dos horas. No presentó ningún efecto adverso del cannabis. El tamaño de la lesión disminuyó en un 5% respecto a la última visita que había tenido, sin embargo, debió duplicar el opioide que usaba pues entró en una fase de deterioro global debido a su enfermedad y tres semanas después murió (Daeninck *et al*, 2016, p. 4).

Este estudio dio muy buenos resultados y por lo tanto se cree que los cannabinoides actuaron por medio de los nociceptores periféricos, células inmunes y células cancerígenas, además se llegó a la conclusión de que la analgesia pudo haber sido por la absorción gastrointestinal del producto (Daeninck *et al*, 2016, p. 5). Es por ello que es de suma importancia continuar investigando estos productos para poder comparar sus efectos sobre una población más grande y así observar si fue un caso aislado o si el cannabis puede ayudar a combatir el cáncer de una manera segura.

A continuación se adjunta un cuadro que resume los datos obtenidos del seguimiento de este paciente:

Imagen 10. Evolución del cáncer.

Date	Tumor Size (cm ²)	Average Daily Pain Score (0–10)	Analgesics	MC Therapy	PPSv2 (%)
November 12, 2015	8.75	9	Hydromorphone 30 mg/day Pregabalin 150 mg/day Decadron 4 mg/day	Vaporized	90
December 10, 2015	12.33	3	Hydromorphone 8 mg/day	Vaporized	90
January 21, 2016	26.44	3	Hydromorphone 8 mg/day	Vaporized	80
March 17, 2016	44.16	4	Hydromorphone 10 mg/day	Topical Oil	70
April 21, 2016	41.90	4	Hydromorphone 20 mg/day	Topical Oil	60

MC = medical cannabis; PPSv2 = Palliative Performance Scale, version 2.

Daeninck *et al*, 2016, p.1

Muchos otros estudios preclínicos se han llevado a cabo pero ninguno de ellos en humanos, se ha investigado si existe relación entre los cannabinoides y los siguientes tipos de cáncer:

- Cáncer de pulmón.
- Glioma.
- Cáncer de tiroides.
- Linfoma.
- Leucemia.
- Cáncer de piel.
- Cáncer de páncreas.
- Cáncer de endometrio.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de próstata.
- Neuroblastoma.
- Cáncer gástrico.
- Cáncer colorectal.

Los resultados de estos estudios en animales han demostrado que los cannabinoides si tienen capacidad antimetastásica antiproliferativa y con efectos proapoptóticos, en general, los cánceres expresan una mayor cantidad de receptores cannabinoides en comparación con el tejido normal (Daeninck *et al*, 2016, p. 401, Abrams *et al*, 2015, p.7 y Mellar, 2016, p.920).

Sin embargo es importante hacer énfasis que estos son estudios preclínicos aplicados in vitro o a ratones de laboratorio y por tanto no se puede extrapolar la información a las personas, solamente 1 estudio se ha hecho en relación a esto, y fue con 9 pacientes diagnosticados con glioblastoma multiforme, a los cuales se les aplicó THC intracraneal, ellos no presentaron efectos secundarios a causa de la marihuana, y se descubrió que el cannabinoide tenía capacidad antiproliferativa, lastimosamente el cáncer progresó en estos pacientes hasta causarles la muerte, y por tanto no se pudieron obtener más resultados en torno a la terapia con *cannabis* (Daeninck *et al*, 2016, p. 401).

Además otros autores han estudiado la aplicación de cannabinoides junto con quimioterapia en estudios realizados in vitro y con animales, obteniendo datos interesantes de sinergismo cuando se aplican ambos tratamientos juntos, sin embargo la dosis que se aplica de cannabinoides juega un papel muy importante, ya que dosis bajas de marihuana estimulan la proliferación del cáncer, y las dosis altas tienen actividad antineoplásica (Daeninck *et al*, 2016, pp. 401-402). Esto nos dice que a futuro vendrán estudios muy interesantes sobre el trabajo que pueden realizar los quimioterapéuticos cuando se administran en conjunto con el cannabis.

Debido a lo anterior, cuando los pacientes acuden al médico en busca de respuestas sobre el *cannabis* medicinal y el cáncer, se debe de saber abordar el tema de modo que el paciente logre comprender que los beneficios que se han visto no se han logrado constatar mediante estudios clínicos en humanos y que los que existen no aportan suficiente peso para tomar la decisión de utilizar el *cannabis* como cura para el cáncer (Abrams *et al*, 2015, p.8). Aquí se insiste en la importancia que tiene educar al paciente y que este entienda con claridad lo que se le está explicando de modo que no le queden dudas.

Efectos del *cannabis* en pacientes que no tienen cáncer:

Las investigaciones a lo largo de los años han permitido descubrir que los beneficios del *cannabis* se pueden explotar en diferentes áreas, entonces, ya no sólo el paciente que presenta dolor por cáncer o que presenta síntomas asociados al cáncer puede obtener ventajas, ampliando aún más el mercado farmacéutico de la marihuana.

Los pacientes que sufren de dolor crónico que no es por cáncer también se pueden ver beneficiados con la adquisición de esta terapia, ya que les disminuye el dolor y les mejora el patrón del sueño sin efectos adversos importantes. Beaulieu *et al*, recopilaron 26 estudios clínicos, la mitad de ellos padecían dolor neuropático, 11 estudios fueron con base a el nabiximol, 6 de ellos con *cannabis* inhalada, 6 estudios usaron nabilona, dos usaron dronabinol y uno utilizó ácido ajulémico. En total, se estudiaron 1394 pacientes que demostraron que el *cannabis* si alivia el dolor neuropático (Beaulieu *et al*, 2016, pp.7-8). Sin duda alguna esta es una investigación de mucho peso debido a la cantidad de pacientes que reunió.

Por otro lado, también se llevó a cabo otro estudio que demostró que el *cannabis* es efectivo en pacientes con dolores musculares, fibromialgia y dolor asociado a VIH y que fue bien tolerado sin mostrar efectos adversos (Beaulieu *et al*, 2016, p.8). Los pacientes que sufren de VIH/SIDA sufren de dolores por la patología y por los antiretrovirales que deben consumir, los pacientes que han recibido tratamiento con el dronabinol y cigarrillos de marihuana han mostrado un efecto positivo y superior que el presenciado bajo el uso del placebo para el tratamiento de la anorexia, esto se observó posterior a un estudio que se efectuó con 139 pacientes a lo largo de 6 semanas (Grotenhermen *et al*, 2012, p.4 y Abrams *et al*, 2015, p.6).

Además, una investigación reportó que los pacientes con SIDA que utilizaron *cannabis* fumada, y dronabinol presentaron mayor ganancia de peso que los pacientes que consumieron placebo, encontrándose que el uso del *cannabis* fumado hizo que los pacientes aumentaran 3.51

kg, por otro lado, el dronabinol también dio excelentes resultados al documentarse un aumento en el peso de los pacientes de 3.18 kg y finalmente se observó que aquellos pacientes que utilizaron placebo solo aumentaron 1.5kg, marcándose una gran diferencia entre los dos primeros y el placebo (Daeninck *et al*, 2016, p. 401).

Se realizó otro estudio con 50 pacientes portadores de VIH donde se comparaba el uso del placebo y el uso del *cannabis* medicinal fumado, dicho estudio mostró que después de consumir el primer cigarrillo de *cannabis* los pacientes sintieron un alivio del dolor en un 72% en comparación con el alivio del 15% que reportaron los pacientes que utilizaron placebo. Al final dicho estudio demostró que el *cannabis* reportó una disminución del dolor del 34% y el placebo del 17%. Todo esto se dio sin que los pacientes presentaran efectos adversos importantes (Abrams *et al*, 2015, p.6).

Por otro lado, también se estudió el uso que tiene el dronabinol versus el placebo en pacientes con demencia, donde se documentó que los pacientes que presentan demencia y usaron dronabinol cursan con mayor apetito, mayor ganancia de peso y regulación de la agresividad (Daeninck *et al*, 2016, p.401). Resultados muy importantes ya que le genera una mejor calidad de vida a los pacientes con demencia y a sus cuidadores.

La nabilona es un medicamento sintético análogo de THC aprobado por la FDA para tratamiento de las náuseas y los vómitos causados por la quimioterapia, sin embargo no solo se ha demostrado que puede ser beneficiosa en este campo, sino que también se ha observado que es un medicamento superior al ibuprofeno para el manejo del dolor de cabeza, y que además es más efectivo que el placebo en los pacientes que padecen de dolor neuropático por diabetes, generándoles una mejoría importante en el sueño y la ansiedad (Lynch, y Ware, 2015, p.3).

Los pacientes que padecen de fibromialgia y consumen nabilona presentan una mejoría en su calidad de sueño, además se ha documentado que también puede aliviar el dolor en mayor medida que el placebo cuando se aplica en combinación con la gabapentina, siendo esto muy importante ya que se le puede ofrecer a los pacientes un mejor abordaje de su enfermedad para el alivio de sus síntomas (Lynch *et al*, 2015, p.3).

Los compuestos orales y en spray que se han fabricado con base de *cannabis* han demostrado tener un efecto superior que el placebo cuando se han comparado en pacientes que presentaban esclerosis múltiple y dolor neuropático, lo que abre nuevas puertas en el tratamiento de la esclerosis múltiple como por ejemplo mediante el *cannabis* vaporizado o fumado, que también ha demostrado ser de ayuda en esta enfermedad disminuyendo tanto el dolor como los espasmos musculares (Lynch *et al*, 2015, pp.3-7).

En un estudio realizado con 572 pacientes, 272 respondieron al tratamiento en las primeras 4 semanas con una disminución superior al 20 % de la espasticidad y con mejoramiento de la calidad del sueño (Grotenhermen *et al*, 2012, p.497). Por tanto, un buen porcentaje de los pacientes que recibieron esta terapia presentaron una mejoría importante de su malestar y por tanto una mejoría en su calidad de vida.

Se realizó un estudio comparativo para la esclerosis múltiple entre un spray sublingual que contenía solo THC; THC combinado con CBD; solo CBD; y placebo. Con este estudio se demostró, que los dos primeros reducían el dolor en un 41%, mientras que los pacientes que fueron expuestos al placebo solamente experimentaron una reducción del dolor de un 22% y aquellos que se expusieron solo al CBD no mostraron ninguna mejoría (Abrams *et al*, 2015, p.6). Por tanto se vio que el THC da buenos resultados tanto solo como en combinación del CBD, y el CBD demostró no ser eficaz a menos que acompañe al THC.

Para el manejo del dolor neuropático existen guías internacionales que orientan al médico a la hora de tomar decisiones. En una revisión bibliográfica se consultaron 7 guías, que son las siguientes:

- Guías de la federación Europea de Sociedades Neurológicas para el tratamiento del dolor neuropático (en Europa).
- Consenso y Guía de manejo farmacológico del dolor neuropático crónico de la sociedad canadiense del dolor (en Canadá).
- Manejo del dolor neuropático en adultos para el médico no especialista (En Gran Bretaña).
- Recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor neuropático (a nivel internacional).
- Guía basada en la evidencia: tratamiento del dolor en la polineuropatía diabética dolorosa (en Estado Unidos).
- Recomendaciones de la red latinoamericana para el estudio y tratamiento del dolor neuropático (en latinoamerica).

De estas guías solamente una incluían dentro de su manejo al *cannabis*, estas fueron las guías europeas, quienes recomiendan el uso del *cannabis* en situaciones especiales de dolor neuropático central como segunda y tercera línea de elección terapéutica (Rey, 2012, pp.5-6).

Los cannabinoides pueden actuar mediante los receptores CB1 en zonas que están relacionadas a la cefalea como lo es la zona PAG, área postrema de la médula, núcleo caudado y ganglio trigémino. Los endocannabinoides endógenos modulan la señalización del dolor mediante varias formas, inhiben la vasodilatación de los vasos duros causados por estimulación eléctrica, capsaicina y óxido nítrico. Además los endocannabinoides interactúan con las neuronas serotoninérgicas para modular los mecanismos del dolor. Por lo tanto los cannabinoides son efectivos en el tratamiento de las cefaleas (Baron, 2015, pp.890-892).

El *cannabis* es efectivo en el tratamiento del glaucoma. Esta enfermedad se debe a la muerte gradual de las células ganglionares de la retina generado principalmente por un aumento

de la presión intraocular (aunque no es exclusivo de este factor), lo que ocasiona que la cantidad de sangre que llega a la retina se vea disminuido, además que por aumento de la presión sobre el nervio óptico se bloquean factores desde los axones, que lleva a la apoptosis, este daño axonal genera la liberación de agentes citotóxicos lo que culmina en una degeneración secundaria. Aquí es donde actúan los endocannabinoides, los cuales son de suma importancia para la neuroprotección de las neuronas que son susceptibles a sufrir degeneración secundaria (Medina *et al*, 2011, p. 443).

El ojo cuenta con receptores CB1, sobre los que actúan los cannabinoides disminuyendo la producción de humor acuoso y aumentando la excreción del humor acuoso a través de la maya trabecular y la vía uveoescleral. Además, se ha visto que el cannabidiol también inhibe la degradación de la anandamida el cual es un cannabinoide endógeno, prolongando así el tiempo que puede actuar el cannabinoide sobre el receptor. También se demostró que un agonista sintético de los cannabinoides tiene efecto hipotensor ocular cuando se administraba tópicamente (Medina *et al*, 2011, pp.443-445) aunque el artículo no menciona a cual agonista sintético se refiere con exactitud.

En el año 2016 se llevó a cabo un estudio sobre el uso de la marihuana en pacientes con epilepsia, se dividió los participantes en 4 grupos, un grupo solamente presentaba enfermedad epiléptica convulsiva, otro grupo con convulsiones no epilépticas psicogénicas, un tercer grupo con las dos enfermedades citadas anteriormente y un cuarto grupo con otros eventos no epilépticos como las convulsiones por síncope, migraña y desorden del sueño. (Massot-Tarrús y McLachlan, 2016, p.74).

Bajo dicho estudio, los pacientes que padecían de convulsiones epilépticas refirieron una mejoría significativa en la frecuencia, la severidad y el control de las convulsiones. Entre los pacientes con convulsiones epilépticas y los del grupo de convulsiones no epilépticas no se encontraron diferencias respecto al mejoramiento de sus convulsiones, es decir, en todos los grupos se vio una mejoría de las convulsiones. Además, estos pacientes también afirmaron sentir

una mejoría en el estrés y la capacidad de conciliar el sueño; el 32% afirmó tener una mejor capacidad de memoria y concentración, un 51,4% no percibieron cambios en este parámetro y un 16,7% dijo que esta capacidad había empeorado (Massot-Tarrús *et al*, 2016, p.75).

Un problema observado en dicho estudio fue que el costo económico de la marihuana era superior cuando se adquiría por medio de Health Canada, por tanto la mayoría de los pacientes preferían adquirirla por medios ilícitos, encontrándose que solo el alarmante 6% de los pacientes estaban recibiendo el *cannabis* por medio del programa de acceso a marihuana médica de Canadá, dato interesante de analizar, ya que al hacer esto, los pacientes se pueden estar exponiendo a concentraciones irregulares de marihuana que podrían estar contaminadas con hongos por la falta de controles de calidad (Massot-Tarrús *et al*, 2016, p.75).

En un ensayo que se realizó sobre el cannabidiol oral, se observó que los niños y adolescentes con epilepsias intratables que recibían esta droga pasaron de sufrir de una media de 30 convulsiones al mes a 15.8, además los pacientes con los síndromes de Dravet y Lennox-Gastaut se encuentran en estudios de fase III ya que se han visto mejorías significativas en la acción de este medicamento sobre este tipo de convulsiones. Sin embargo se debe de tener en cuenta las peculiaridades de cada persona, ya que 4 pacientes que formaron parte de este estudio reportaron una exacerbación de las crisis convulsivas (Massot-Tarrús *et al*, 2016, p.76).

Efectos secundarios del *cannabis* medicinal y recreacional:

Los efectos secundarios que llegan a desarrollar los pacientes dependen en gran medida de las características que tenga cada persona, así como su predisposición genética para algunas enfermedades. Las personas que consumen marihuana medicinal pueden llegar o no a presentar los siguientes síntomas y patologías:

- Euforia.
- Ansiedad.

- Pánico.
- Paranoia.
- Psicosis.
- Sedación.
- Somnolencia.
- Depresión.
- Ataxia.
- Alteraciones visuales.
- Alteraciones auditivas.
- Astenia.
- Efectos cognitivos.
- Taquicardia.
- Hipotensión.
- Palpitaciones.
- Vasodilatación en la conjuntiva.
- Infarto de miocardio.
- Bronquitis.
- EPOC.
- Infección pulmonar.
- Boca seca.
- Cefalea.
- Dolor abdominal.
- Fatiga.
- Somnolencia.
- Mareos.
- Acelerar la cirrosis en la hepatitis C.
- Pancreatitis.

(Beaulieu *et al*, 2016, p.14, Grotenhermen *et al*, 2012, pp.498-499, Lynch *et al*, 2015, p.7, Baron, 2015, pp.895-896, Massot-Tarrús *et al*, 2016, p.75, y Rodríguez, 2012, p. 250).

Al afectarse la función cognitiva del paciente, se llega a observar que los usuarios regulares de la planta trabajan a un nivel cognitivo menor, reflejándose en calificaciones escolares más bajas y por tanto que abandonen con más frecuencia los estudios en comparación de aquellos que no consumen cannabis (Rodríguez, 2012, p.250). Sin lugar a dudas la afectación cognitiva de un joven puede generar una problemática social importante a futuro.

Aparte de los efectos adversos citados anteriormente, es importante mencionar que se han reportado casos de aspergilosis en pacientes fumadores del *cannabis* que se encontraban inmunodeprimidos (pacientes con trasplante renal, terapia crónica esteroidea, SIDA, bajo tratamiento por leucemia), (Mellar, 2016, p. 920). Por tal motivo es muy importante que los productores de *cannabis* medicinal pasen por estrictos parámetros de calidad, donde se cercioren que el *cannabis* que producen no contenga *aspergillus* ni otro tipo de hongo.

Por otro lado, el efecto adverso principal que se encontró en el estudio de Bar-Sela *et al* fue disminución de memoria en diferentes grados, dependiendo de la edad del paciente, si se encontraban o no utilizando antidepresivos o ansiolíticos al momentos del estudio y si eran o no usuarios antiguos del *cannabis* (Bar-Sela *et al*, 2013, p. 3). Este mismo estudio reportó que sus pacientes también presentaron mareos, euforia, dificultad de concentración, dificultad de pensamiento, pérdida de la memoria y pérdida de coordinación (Bar-Sela *et al*, 2013, p. 5).

Sin embargo, los cannabinoides son muy seguros, ya que sus receptores no se encuentran en áreas que controlen el sistema respiratorio, por tanto una sobredosis de cannabinoides no genera depresión del sistema respiratorio, más bien, Abrams *et al* dividen los efectos secundarios del *cannabis* medicinal en cuatro grupos principales de donde se derivan las demás manifestaciones clínicas (afectivo, sensorial, somático y cognitivo) (Abrams *et al*, 2015, pp.9-10).

Según esta clasificación las manifestaciones del grupo afectivo son euforia y risa; las características del grupo sensorial sufren alteraciones en la percepción espacial y temporal junto con desorientación; el somático presenta somnolencia, mareos, y descoordinación motora; y el grupo cognitivo se acompaña con confusión y dificultad de concentración (Abrams *et al*, 2015, p. 10).

Una intoxicación aguda por cannabis se acompaña de ansiedad, alucinaciones, ataques de pánico, aumento de la frecuencia cardiaca y cambios en la presión arterial, sin embargo, como se mencionó anteriormente no se acompañan de depresión respiratoria y por tanto no debería verse comprometida la vida del paciente de manera directa (Rodríguez *et al*, 2012, p.250). De hecho a junio del 2015 no se habían reportado casos sobre muerte exclusiva por sobredosis de marihuana (Baron, 2015, p.894)

Quienes utilizan la marihuana con fines recreativos de manera crónica tienden a tener bajo rendimiento escolar, problemas legales, falta de empleo, desajustes sexuales, incapacidad para hacerle frente a nuevos retos, hostilidad, ansiedad, depresión y brotes psicóticos, desde luego, se debe tener en cuenta que para llegar a desarrollar enfermedades psiquiátricas en relación a la marihuana se deben de tener también predisposiciones genéticas que hagan al individuo más vulnerable para la presentación de la enfermedad (Rodríguez, 2012, pp.251-252).

La capacidad de adicción que puede generar esta droga es menor que la que se presenta al utilizar otros medicamentos o sustancias de abuso, el DSM IV le otorga un 9% de capacidad adictiva. La marihuana tiene menor capacidad adictiva que el alcohol, nicotina, cocaína y heroína, y su adicción es proporcional a la dependencia que se percibe con los ansiolíticos (Abrams *et al*, 2015, p.10). Además, según estudios reportados en el 2015, el alcohol es 114 veces más letal que el *cannabis*, seguido por la heroína, la cocaína, el tabaco, éxtasis y las metanfetaminas (Baron, 2015, p. 894)

Los síntomas de abstinencia que se presentan con el *cannabis* generalmente son:

- Irritabilidad.
- Insomnio.
- Inquietud.
- Sofocos.
- Náuseas.
- Calambres.

Sin embargo estos síntomas de abstinencia son menores que los que se dan con el uso de los opioides y las benzodiacepinas, además tienden a desaparecer en pocos días (Abrams *et al*, 2015, p.10).

Por otro lado, mucho se ha dicho respecto a que el *cannabis* es la puerta de entrada hacia la utilización de otras drogas, pero esta información no tiene fundamentos, ya que en realidad muchos de los usuarios del *cannabis* y otras drogas han empezado primero por el alcohol y la nicotina, y por tanto no hay evidencia concluyente de que la marihuana sea la puerta inicial para el consumo de drogas y no se puede extrapolar dicha información al *cannabis* medicinal (Abrams *et al*, 2015, p.10 y Alvear *et al*, 2015, p. 163). Por tanto, se debe luchar contra la erradicación de este mito que no es proporcional a la realidad.

Cabe destacar que el fumar crónicamente el *cannabis* se ha asociado a cáncer de pulmón. (Rodríguez *et al*, 2012, p.250). En el año 2015, se realizó un estudio donde se documentó el efecto que tiene la marihuana con fines recreacionales sobre el pulmón cuando esta se consume por vía inhalatoria (fumado) y se observó que la técnica inhalatoria es diferente a la que utilizan los fumadores de nicotina, ya que las inhalaciones de la marihuana son más profundas y prolongadas, en menor cantidad de tiempo y a mayores temperaturas de combustión, dándose una concentración de carboxihemoglobina cinco veces mayor a la que se recibe con el cigarrillo de nicotina, recibiendo 4 veces más alquitrán en las vías aéreas inferiores en cuyo caso se retiene un tercio del alquitrán en la zona (Alvear, 2015, p. 163 y Baron, 2015, p.896).

El cannabis puede tener consecuencias sobre el pulmón a corto plazo y a largo plazo; a corto plazo cuando se fuma la marihuana se genera una respuesta broncodilatadora que empieza a dar efecto a los quince minutos y cuya acción dura aproximadamente una hora, pero no se conoce bien el mecanismo de acción por el que se da esta respuesta, ya que la anandamida activa receptores CB1 e inhibe la broncoconstricción, dándose un efecto broncodilatador, sin embargo se debe tener la musculatura previamente contraída ya que si el musculo no se encuentra contraído más bien podría inducirse la broncoconstricción y por tanto hacerse dar más daño que beneficio al paciente (Alvear, 2015, pp. 163-164); a largo plazo hay una variedad de situaciones que el paciente puede llegar a desarrollar, entre ellas EPOC, síntomas respiratorios crónicos, inflamación e inmunomodulación y cáncer de pulmón (Alvear, 2015, pp. 164-165 y Baron, 2015, p. 896).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica no es una patología que se encuentre comúnmente en la población que fuma cannabis independientemente de la cantidad que se consume, y esto es debido a que el THC actúa como antiinflamatorio ante los otros componentes del humo que si son irritativos, sin embargo las poblaciones que fuman tanto el cigarrillo como la marihuana si tienen un mayor riesgo de desarrollar el EPOC (Alvear, 2015, p.164).

Se hizo un estudio donde se comparó a fumadores de *cannabis* versus no fumadores y se encontró que los fumadores de *cannabis* presentaban mayor cantidad de síntomas respiratorios crónicos, como lo son la tos, las expectoraciones y las sibilancias, que desaparecían a los días de dejar de fumar la marihuana (Alvear, 2015, p.164).

Los macrófagos de personas fumadoras de *cannabis* tienen una alteración en su capacidad bactericida, antitumoral y de secreción de citoquinas inflamatorias, es por eso que tienen mayor predisposición para padecer infecciones del sistema respiratorio como lo son los casos reportados de *Aspergillus fumigatus*, que contamina el cannabis antes de ser secada y prensada en las casas (Alvear, 2015, p.165).

Se han realizado broncoscopías a personas fumadoras de *cannabis* y también a fumadores de tabaco, y se ha observado que ambos tiene una presentación de bronquitis similar, en las biopsias de dichas broncoscopias se logró ver que existe una hiperplasia vascular, edema de la submucosa, infiltrados inflamatorios, engrosamiento de la membrana basal e hiperplasia de las células caliciformes (Alvear, 2015, p.165). Por tanto, el sistema respiratorio se expone a muchos cambios si la persona fuma tabaco o marihuana.

Si bien, la marihuana está siendo estudiada para ser aplicada en contra de diferentes tipos de cáncer, también se ha estado investigando su relación con el cáncer de pulmón. Estudios experimentales en animales y humanos han demostrado que la exposición al humo de marihuana podría generar cambios histopatológicos, cambios metaplásicos y alteraciones nucleares tal como las que se presentan en el cáncer de pulmón. Esto se debe a que el humo del cannabis está compuesto por un 50% más de benzopireno, 75% más de benzantraceno, fenoles, nitrosaminas y radicales libres, los cuales son procarcinogénicos, carcinógenos y co-carcinógenos (Alvear, 2015, p.165). Esto indica que la creencia popular de que fumar marihuana es más seguro que fumar tabaco es falso.

Los estudios que se hacen en torno a este tema son de mucho interés, ya que se demuestra el impacto que tienen las diferentes formas farmacéuticas de actuar sobre el cuerpo humano y permiten llegar a mejores conclusiones sobre que vía de administración es ideal y más segura para el paciente.

De hecho un estudio que ocupó más de 40 años de seguimiento sobre los fumadores de marihuana demostró que aquellos que fumaban más de 50 cigarros de *cannabis* al año, duplicaban su riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Por lo tanto este estudio concluye que la marihuana no es una producto que deba considerarse libre de riesgos para la salud (Alvear, 2015, p. 166).

El utilizar el *cannabis* durante la etapa gestacional se debe evitar, ya que las consecuencias las sufre principalmente el producto, debido a que los componentes del *cannabis* son altamente liposolubles y pueden atravesar la barrera placentaria y la hematoencefálica. Alrededor del 2 al 5% de las mujeres embarazadas consumen marihuana, dependiendo de factores externos esta cifra puede llegar a ser tan alta como del 15% en aquellas poblaciones más marginales, como mujeres jóvenes, de bajos recursos económicos y de zonas urbanas. Las complicaciones principales que se pueden encontrar son encefalocele, hidrocefalia, microcefalia, defectos ventriculares y atresia intestinal y además de un grave déficit cognitivo, sin embargo también se han podido documentar casos de mortinatos y bebés con bajo peso al nacer (Rodríguez, 2012, p.250 y Chasnoff, 2016, p.1).

Los bebés que se exponen a la marihuana durante el primer mes de vida tienen mayor riesgo a cursar con anencefalia, esto se debe a que la exposición se da durante el cierre del tubo neural, hecho que tiene lugar durante la primera y la cuarta semana de gestación. Además la exposición intrauterina de marihuana perjudica la expresión del ARNm de la dopamina en la amígdala y el núcleo accumbens entre las 18 y las 22 semanas de embarazo lo que termina generando déficits neuroconductuales en el bebé (Chasnoff, 2016, p. 2).

Como se ha visto en los párrafos anteriores la marihuana tiene un impacto importante sobre el desarrollo de estos niños, por lo tanto se han llevado a cabo diferentes estudios en niños de distintas edades que han estado expuestos a la marihuana durante su vida intrauterina con el objetivo de conocer más a fondo los efectos que les generaron.

Se documentó que los primeros síntomas con los que cursaban los niños eran irritabilidad y temblores. A los 6 años de edad, se le asoció menor razonamiento verbal y memoria de corto plazo. A los 10 años se asoció con mayor hiperactividad, impulsividad y problemas de inatención, así como un aumento significativo de síntomas depresivos. Los estudios con jóvenes de 18-22 años de edad que tuvieron exposición de cannabis intrauterina tuvieron una afectación

importante sobre la memoria de corto plazo (Chasnoff, 2016, p. 2). Por lo tanto el usar el cannabis durante la etapa gestacional le trae consecuencias a los bebés para el resto de su desarrollo.

Al 2016, el estado de Oregon era el único que contaba con advertencias en los puntos de venta sobre los riesgos del uso del cannabis en las etapas de embarazo y lactancia. El estado de Colorado creó preguntas de cribado para mujeres embarazadas, además en este se informa sobre la importancia de dejar de consumir la marihuana durante la etapa gestacional y de lactancia. En Julio del 2015 el colegio americano de ginecología y obstetricia publicó una política donde desaprueba que los médicos de dicha especialidad prescriban o recomienden el uso de la marihuana medicinal durante la preconcepción, el embarazo y la lactancia (Chasnoff, 2016, pp.2-3).

Además, es importante recordar que los pacientes en los que el uso del cannabis no esté controlado y no sigan las normas terapéuticas deben ser evaluados por especialistas y eventualmente tratados en el caso que tengan problemas de adicción a la sustancia (Desroches *et al*, 2014, p.6).

Contraindicaciones para el uso del *cannabis* medicinal:

Como ya se ha visto, existen muchas ventajas pero también desventajas en el uso del *cannabis* medicinal, por lo que se han creado con el paso de los años y los avances de las investigaciones algunas recomendaciones que son de mucha ayuda a la hora de recetar *cannabis*, ya que no se debe utilizar indiscriminadamente sobre toda la población. Por tanto, a continuación se citan una serie de factores que se deben tener en cuenta antes de prescribir marihuana a los pacientes.

Está contraindicado utilizar *cannabis* medicinal en:

- Pacientes que presenten hipersensibilidad a algún componente de la marihuana.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes ancianos.
- Pacientes con historia familiar o personal de psicosis y esquizofrenia.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular.
- Pacientes con enfermedad respiratoria.
- Pacientes con hepatitis C.
- Pacientes en gestación o en periodo de lactancia.
- Pacientes con trastornos de adicción.

(Beaulieu *et al*, 2016, p.12, Baron, 2015, p.896 y Grotenhermen *et al*, 2012, p.498).

Además de las contraindicaciones también se deben tener en cuenta algunas enfermedades en las que se debe tener cuidado cuando se decide prescribir *cannabis* medicinal, por ejemplo se recomienda precaución en pacientes con:

- Desordenes de ansiedad.
- Pacientes que usan el tabaco.
- Factores de riesgo para enfermedad cardíaca.
- Fuerte uso de alcohol, opioides y benzodiazepinas

(Beaulieu *et al*, 2016, p.12).

Del mismo modo, se debe tener precaución en el personal que maneje:

- Vehículos.
- Utilice equipo industrial.
- Presente episodios de hipotensión.
- Utilice un inhibidor fuerte del CYP 3A4

(Daeninck *et al*, 2016, p.402).

Se debe preguntar al paciente si utiliza algún otro medicamento, principalmente aquellos que se metabolizan en el citocromo P-450, ya que es el sitio principal donde se metaboliza el *cannabis*, y se pueden dar sinergismos o competencias entre las sustancias que hagan que el efecto de uno de los dos se vea inhibido o potenciado. Algunos fármacos que interactúan con la marihuana son antiespasmódicos, broncolíticos, analgésicos y antieméticos (Grotenhermen *et al*, 2012, p.499).

El efecto adverso principal que se ha visto a nivel ocular es que se genera una contracción sostenida del musculo ciliar lo que conlleva a una disminución del rango de acomodación y a opacidades corneales. En pro de evitar estos efectos es que se comenzaron a desarrollar formulaciones tópicas con resultados esperanzadores (Medina *et al*, 2011, p.444).

Debido a que en diferentes partes del mundo se ha logrado legalizar la marihuana con fines medicinales, surge la necesidad de crear nuevas formas farmacéuticas para poder ofrecer a los pacientes una variedad más amplia de opciones para el alivio de su patología.

Por esta situación es que en México un grupo de profesionales decidieron formular un nuevo gel compuesto de *Papaversomniferum* y *cannabis sativa* el cual dio muy buenos resultados, ya que el producto elaborado es compatible con el uso tópico, es decir, no genera daño al sitio de aplicación, debido a que alcanzaron un pH seguro para la piel. Dicho producto pretende mejorar la calidad de vida de los pacientes con artritis reumatoide (García, Melo, Ramírez, y Ruiz, 2011, pp. 17-19).

Conocimiento del *cannabis* medicinal por parte de los médicos:

Como ya se observó en este documento, existe gran cantidad de información alrededor del tema del *cannabis* medicinal, sin embargo es de suma importancia saber si el gremio médico está realmente preparado para conversar con sus pacientes respecto a la marihuana y sus aplicaciones en el campo de la medicina, sin caer en que el médico evada el tema por desconocimiento o prejuicios personales.

Por este motivo la revista de medicina paliativa publicó en el 2011 un artículo donde expone el conocimiento que tienen los profesionales de la salud sobre la marihuana medicinal en pacientes terminales. Se encuestaron 9 funcionarios de un hospicio, de estos, el 90% está a favor de la legalización de la marihuana, y el 86.1% estuvieron de acuerdo con que el cannabis tiene propiedades medicinales (Uristky *et al*, 2011, pp. 1291-1292).

Sin embargo, en dicho estudio los profesionales mayores de 50 años y los más jóvenes difieren en la capacidad adictiva de la marihuana, ya que los mayores creen que es más adictiva en comparación con la opinión de los jóvenes quienes no creen que tenga tanta capacidad adictiva. En lo que sí estuvieron de acuerdo los funcionarios fue en que la marihuana debería ser legalizada para fines paliativos (Uristky *et al*, 2011, pp. 1293-1294).

Costa Rica es un país que conserva muchos prejuicios sociales en torno al tema de la marihuana, ya que existe mucha confusión por parte de la población respecto a la diferencia que existe entre la marihuana medicinal y la recreacional, la mayoría de los costarricenses no entienden la diferencia entre ambas y esto hace que se genere una actitud de rechazo hacia el *cannabis* aunque lo único que se busca al implementarla como nueva terapia es mejorar la calidad de vida de los pacientes costarricenses.

Para la confección de este documento, se optó por conocer la opinión de experto del Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez, médico psiquiatra y gran conocedor del tema de la marihuana medicinal. El Dr. comenta que el uso recreacional y medicinal del *cannabis* desde su punto de vista científico no está contraindicado. Ramírez afirma que en realidad hay drogas más peligrosas que la marihuana, como lo es el alcohol y la nicotina.

Según el Dr. el *cannabis* se puede utilizar de diferentes formas, una de ellas es el aceite de cannabidiol que se comercializaba hace unos años en El Hospital Clínica Bíblica, pero que fue retirada del mercado por ser un producto que no está regulado ni legalizado en Costa Rica para el uso medicinal. Otra vía de administración del *cannabis* es la inhalada.

El Dr. comenta que la mejor vía de administración es la inhalada, ya sea fumada o mediante el uso de vaporizadores, siendo estos últimos más económicos para la población. Además la vía inhalada es mejor que otras porque permite una dosificación más exacta y tiene un inicio de acción más rápido en comparación a las otras presentaciones.

En esta entrevista, el Dr. Ramírez informa que en psiquiatría la marihuana es útil en pacientes con insomnio, trastornos de alimentación y algunas depresiones ansiosas; además que está contraindicado para síndromes psicóticos y síndromes depresivos, debido a que en la depresión si se administra un medicamento depresor se empeora el cuadro clínico del paciente.

Respecto al riesgo de las intoxicaciones el Dr. informó que a lo largo del continente americano se han realizado estudios donde no se han encontrado intoxicaciones por marihuana. Comenta que en el caso de que se lleguen a dar, lo ideal es indagar en la historia clínica del paciente para ver si este utilizó otra droga aparte de la marihuana, que podría ser la principal responsable de los síntomas ya que un gran consumo de marihuana a lo único que puede llevar es a una sensación displacentera.

El Dr. Ramírez dice que es un mito la información que circula entorno al desarrollo de la esquizofrenia por uso de la marihuana, y afirma que para que esta enfermedad se llegue a dar se necesita que exista una predisposición genética de base en el paciente, pues la esquizofrenia no se presenta posterior al uso de medicamentos o del cannabis.

Según Ramírez, muchas familias están emigrando al estado de Colorado para poder ofrecerles la terapia con *cannabis* a sus hijos que padecen de epilepsias y de este modo mejorarles la calidad de vida. Esto se debe a que no en todos los estados de Estados Unidos la marihuana se considera que tenga propiedades medicinales y menos aún en niños y adolescentes. Además, se debe medir el riesgo-beneficio que presenta la marihuana cuando se valora la opción de utilizarla como terapia en niños.

Ahora bien, el Dr. expresa que en caso de ser legalizada la marihuana recreativa debería ser consumida solo por adultos, sin embargo en Costa Rica se ha visto que los adolescentes comienzan a consumirla desde edades muy tempranas e incluso en fiestas estudiantiles, además es una droga de uso común en algunos bares de la ciudad de San José.

El Dr. Ramírez concluye diciendo que desde su criterio él cree que la marihuana con fines medicinales está siendo implementada en el país pero de manera ilegal, que lo ideal para Costa Rica es que los legisladores se educaran e informaran más sobre el tema para dejar de lado los prejuicios sociales y así poder cambiar las leyes de la República entorno al *cannabis* medicinal.

Recomendaciones para los médicos que pueden prescribir *cannabis* medicinal:

Existen muchas dudas dentro del gremio médico sobre la manera correcta de usar el *cannabis* medicinal. Las dudas más comunes van centradas principalmente sobre el modo correcto de iniciar la terapia, la dosis que se debe prescribir, el intervalo de tiempo que debe haber entre cada administración del producto, el tiempo que debe durar la terapia y la elección de la mejor forma farmacéutica para ese paciente en particular.

Algunas recomendaciones son:

- Iniciar la terapia con dosis bajas e ir despacio.
- Empezar con 1-2mg de dronabinol, 1mg de nabilona o 1 dosis al día de extracto de *cannabis* en spray.
- Ir aumentando la dosis cada 1 o 2 días hasta alcanzar el efecto deseado.
- Reducir la dosis en caso de aparición de efectos secundarios.
- La dosis máxima diaria de *cannabis* en spray que se permite utilizar son 12 aplicaciones.
- La dosis terapéutica del dronabinol se da entre los 5 y los 30mg por día.
- La dosis terapéutica del nabilona se da entre 1 y 4 mg por día, sin sobrepasarse de los 6 mg diarios.
- Considerar el uso del vaporizador antes que el fumado.
- Realizar las inhalaciones del *cannabis* en un ambiente ventilado, privado y calmado.

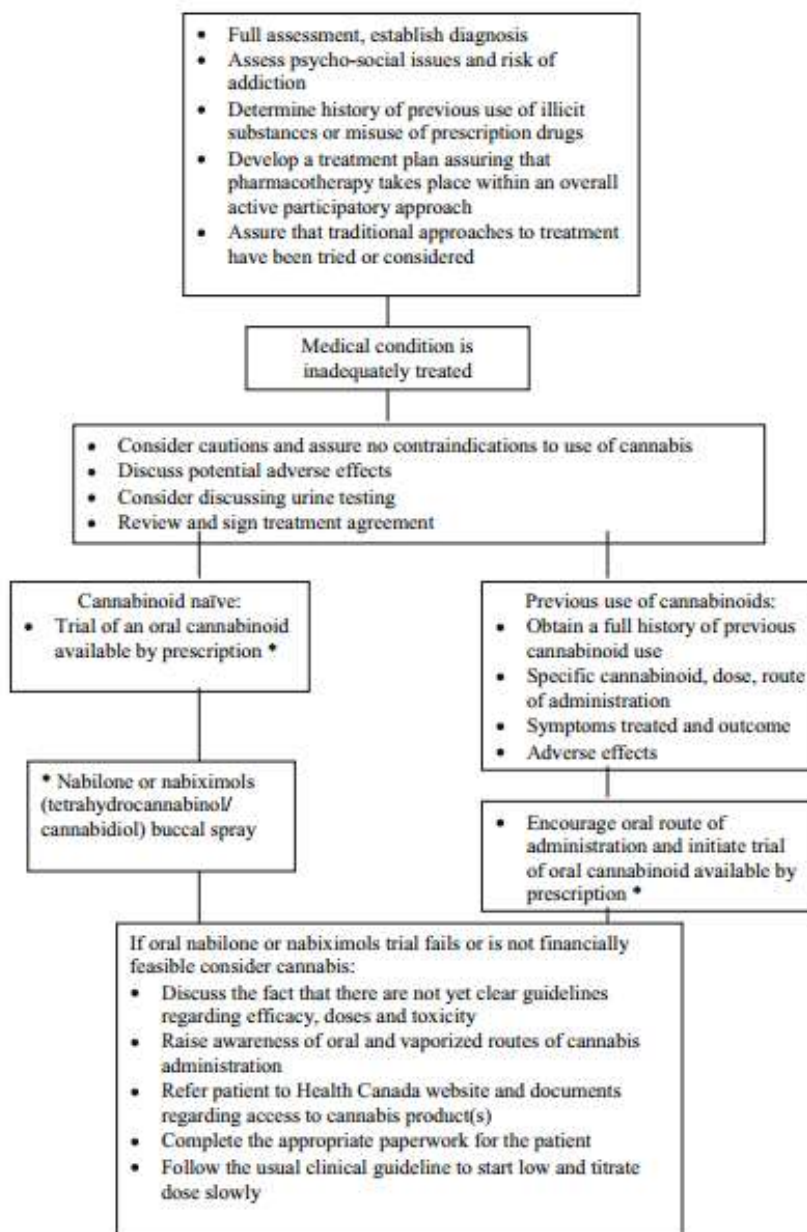
- Al iniciar una terapia con *cannabis* se debe hacer una primera inhalación y esperar 4 horas para observar si se dan efectos adversos.
- El paciente debe hacer varias inhalaciones esporádicas y solas y conversar con su médico los efectos experimentados antes de aumentar el número de inhalaciones o de cambio del producto.
- El médico debe educar al paciente respecto a los efectos secundarios que puede experimentar.
- Se debe incentivar al paciente para que anote los efectos experimentados durante la terapia.

(Desroches *et al*, 2014, pp.5-6, Grotenhermen *et al*, 2012, p. 499 y Beaulieu *et al*, 2016, p.12).

De manera interesante, Desroches *et al*, Grotenhermen *et al* y Beaulieu *et al* concuerdan en que cuando se consume marihuana medicinal la dosis se debe empezar despacio y seguir despacio, esto con el fin de poder controlar de una mejor manera los efectos que está teniendo el producto sobre el paciente.

A continuación se adjunta un algoritmo para el tratamiento con *cannabis* en paciente con dolor crónico:

Imagen 11. Algoritmo para el tratamiento con cannabis en pacientes con dolor crónico.



Beaulieu *et al*, 2016, p.13

Sin embargo, al ser un medicamento que tiene pocos años de ser utilizado legalmente, existen muy pocos datos sobre las dosis exactas que deben consumir los pacientes en las diferentes patologías para obtener beneficios cuando fuman marihuana o la ingieren por vía oral y los datos que existen son en su mayoría para los preparados sintéticos, dejando así abierta una brecha de incógnitas sobre como recetarla.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones:

A pesar de que el *cannabis* es una terapia relativamente nueva en comparación con las demás, se demostró que puede llegar a tener múltiples aplicaciones terapéuticas y que como todo medicamento también posee efectos adversos. Por lo que se aconseja que el médico de hoy día debe crear un juicio clínico sin prejuicios y comprometerse a estar actualizado sobre el tema, ya que año tras año se publican nuevos descubrimientos sobre esta planta.

En cuanto al objetivo de describir las ventajas del uso de productos derivados de la marihuana sobre la salud de la población publicados en el ámbito científico:

A lo largo de este documento se logró describir una gran cantidad de ventajas que aporta la marihuana a los diferentes campos de la medicina, cuando esta se aplica en dosis adecuadas o cuando se personaliza el esquema de tratamiento según las necesidades de cada paciente.

Se evidenció que a la marihuana se le pueden dar una gran cantidad de usos tanto en pacientes con dolor por cáncer, pacientes con dolor que no es por cáncer y pacientes que padecen de otras patologías, como por ejemplo el glaucoma y el VIH.

En la actualidad múltiples investigaciones científicas se están llevando a cabo con el objetivo de esclarecer el uso que puede aportar el cannabis de una manera segura, eficaz y efectiva; y así descubrir que nuevas ventajas puede acarrear el cannabis medicinal a los pacientes de diferentes patologías.

Con relación a sintetizar las desventajas del uso de productos derivados de la marihuana sobre la salud de la población publicados en el ámbito científico:

Se obtuvo información donde se evidenció que la marihuana no es del todo inocua, sino que puede dar efectos adversos como cualquier otro fármaco, y que este efecto va de la mano con las características personales de cada paciente y los factores de riesgo que este tenga. Por lo que se concluye que se debe estudiar bien el caso clínico de cada paciente a la hora de valorar el uso de la terapia con *cannabis* medicinal para no generar más daño del que ya presenta al paciente.

En cuanto el objetivo de obtener información sobre la utilización de productos derivados de la marihuana como tratamiento médico:

Como la marihuana es una droga estudiada internacionalmente se logró obtener una amplia cantidad de información en torno a sus usos en la medicina, encontrándose que es aplicada de diferentes maneras para diferentes patologías. Muchas de las propiedades que tiene la marihuana son desconocidas por el público general, lo que hace que existan prejuicios sobre el uso medicinal del *cannabis*.

Además se obtuvo que algunos productos (como el dronabinol y la nabilona) son más estudiados que otros debido a que existen estándares de dosis a nivel internacional, lo que las convierte en compuestos más seguros a la hora de realizar investigaciones científicas, disminuyéndose así la velocidad de avances en torno a las que aún no tienen dosis establecidas para su aplicación.

Recomendaciones:

Se recomienda que los médicos se mantengan actualizados sobre la información que existe en torno a este tema tan controversial, que dejen de lado sus prejuicios respecto al *cannabis* para poder abordar de manera integral y objetiva al paciente y así de este modo buscarle la mejor opción terapéutica que amerita.

Por lo anterior se recomienda que la población que decide comenzar esta terapia se informe previamente sobre las ventajas y desventajas que conlleva utilizar el *cannabis* medicinal, así como también se les aconseja no utilizar marihuana de cualquier procedencia sino más bien se les invita a utilizar la marihuana distribuida por empresas que han sido reguladas y que cumplen con los estándares de calidad indicados por las autoridades correspondientes.

Del mismo modo es de suma importancia que la población se eduque y abra su mentalidad, Costa Rica debe actualizarse, debe abrir sus puertas a los nuevos avances farmacológicos, dejar de lado prejuicios sociales y ampliar su visión para ofrecerle a los costarricenses las mejores opciones terapéuticas que existan.

REFERENCIAS

- Abrams, D., Guzmán, M. (2015). Cannabis in cancer care. eScholarship. 1-11.
- Allende, S., Fallon, M., Ganae-Motan, E., McQuade, R., Portenoy, R., Shaiova L., Weinstein, S., Wright, S., & Yanagihara, R. (2012). Nabiximols for the opioid-treated cancer patients with poorly- controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain*. 438-449.
- Alvear, T. (2015). Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. *Rev Chil Enferm Respir*. 160-169.
- Bar-sela, G., Drawsheld, S., Goldberg, V., Muller, E., Omer, A., & Vorobeichik M. 2013. The medical necessity for medicinal cannabis: prospective, observational study evaluating the treatment in cancer patients on supportive or palliative care. *Hindawi*. 1-8.
- Baron, E. (2015). Comprehensive review of medical marijuana, cannabinoids and therapeutic implications in medicine and headache: what a long strange trip it's been. *Headache currents*. 885-897.
- Beaulieu, P., Boulanger, A., Clark, A., & Desroches, J. (2016). Medical cannabis: considerations for the anesthesiologist and pain physician. *Canadian anesthesiologists society*. 1-17.
- Brunton, L. Chabner, B., & Knowlmann, B. (2012). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Mc Graw Hill.
- Chasnoff, I., (2016). Medical marijuana laws and pregnancy: implications for public health policy. *American journal of obstetrics & gynecology*. 1-4.
- Corley, R., Hopper, C., Sakai, J., Salomonsen-sautel, S., & Thurstone C. (2016). Medical marijuana use among adolescents in substance abuse treatment. *Journal of the American academy of child & adolescent psychiatry*.
- Daeninck, P., & Maida, V. (2016). A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Current Oncology*. 398-404.

- Desroches, J., & Ware, M., (2014). Cannabis medicinal y dolor. PAIN: CLINICAL UPDATES. 1-7.
- El Burai Félix, S.& Mack, K. (2014). Programas de monitoreo de medicamentos de prescripción en los Estados Unidos de América. Revista Panam Salud Publica, 270-276.
- Flórez, J. (2014). Farmacología humana. España: ELSEVIERMASON.
- García, M., Melo, V., Ramírez, A.,& Ruiz, A. (2011). Alternativa con gel *de papaversomniferum* (amapola) y *cannabis sativa* (marihuana) como tratamiento de artritis reumatoide. Enfermería neurológica. 16-20.
- Grotenhermen, F., & Muller-Vahl, K. (2012). The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. Deutschesarzteblatt international. 495-501.
- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A., (2012). Farmacología básica y clínica. México: McGraw Hill.
- Liccardo, R., & Smart, R. (2017). Medical marijuana and marijuana legalization. Annual review of clinical psychology, 397-419.
- Lynch, M., & Ware, M. (2015). Cannabinoids for the treatment of chronic non-cancer pain: an updated systematic review of randomized controlled trials. Springer. 1-9.
- Massot- Tarrús, A., McLachlan, R. (2016). Marijuana use in adults admitted to a canadian epilepsy monitoring unit. Epilepsy &behavior. 73-78.
- Medina, I., Tamayo, N., &Zozaya, B. (2011). Cannabinoides y su posible uso en el glaucoma. Revista cubana de farmacia. 439-448.
- Mellar, D. (2016). Cannabinoids for symptommanagement and cáncer therapy: the evidence. Journal of thenational comprehensive cancer network. 915-922.
- Plataforma digital de la Asamblea legislativa República de Costa Rica, (2011).
- Plataforma digital del centro de control de enfermedades (CDC), (2016).
- Plataforma digital de la food and drugsadministration (FDA), (2016).
- Plataforma digital de la Organización mundial de la salud (OMS), (2016).

Plataforma digital de la Organización de las Naciones Unidas (ONU), (2016).

Rey, R. (2012). Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurología Argentina*. 1-7.

Rodríguez, R. (2012). Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectiva en medicina. *Salud Mental*. 247-256.

Uritsky, T., Lynn, M., Pradel, F. (2011). Assessment of hospice health professionals' knowledge, views, and experience with medical marijuana. *Journal of Palliative Medicine*. 1291-1295.

Vincent, M. (2016). Medical cannabis in the palliation of malignant wounds-a case report. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1-7.

Waldo, A. (2006). History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*. 153-157.