

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**



**CARRERA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**TÍTULO**

**ANÁLISIS LOS USOS POTENCIALES DEL CANNABIS EN EL ABORDAJE  
TERAPÉUTICO DE PACIENTES QUE PRESENTAN ENFERMEDADES Y  
SÍNTOMAS CRÓNICOS, PARA LA GENERACIÓN DE RECOMENDACIONES  
APLICABLES EN EL CONTEXTO MÉDICO COSTARRICENSE**

**MODALIDAD DE TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y  
CIRUGÍA**

**JESÚS ENRIQUE GARCÍA CASTILLO**

**TUTOR: DR. ROLANDO RAMÍREZ**

**SAN JOSÉ  
NOVIEMBRE, 2022**

## CONTENIDO

CONTENIDO.....	2
CONTENIDO DE TABLAS.....	5
ABREVIACIONES.....	6
CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN.....	7
1.1 Introducción.....	8
1.2 Planteamiento del problema.....	9
1.3 Objetivos.....	11
1.3.1 Objetivo general.....	11
1.3.2 Objetivo específico.....	11
1.4 Justificación.....	12
1.5 Antecedentes.....	17
1.5.1 Antecedentes históricos.....	17
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	18
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	19
CAPITULO II – MARCO TEÓRICO.....	21
2.1 Marihuana (cannabinoides).....	22
2.1.1 Planta del cannabis sativa.....	23
2.2 Sistema endocannabinoide.....	28
2.3 Características biológicas y principio activo.....	32
2.4 Vía de administración.....	33
2.5 Adicción y abuso.....	34
2.4 Cannabis y dolor.....	41

2.5 Factores del consumidor .....	44
2.5.1 Factores ambientales.....	46
2.5.2 Influencia de la comunidad y familia .....	47
2.6 Concepto de factores de riesgo.....	49
2.7 Factores protectores .....	50
2.8 Calidad de vida.....	56
2.9 Abordaje terapéutico del cannabis medicinal .....	62
2.9.1 Esclerosis múltiple .....	66
2.9.2 Uso terapéutico en pacientes oncológicos .....	68
2.9.3 Uso terapéutico en pacientes con epilepsia .....	69
2.9.4 Uso terapéutico en dolor .....	73
2.9.5 Uso terapéutico en náuseas y vómito. ....	76
2.9.6 Otras condiciones médicas .....	78
2.10 Consumo del cannabis en la actualidad.....	82
CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO.....	95
3.1 Enfoque.....	96
3.2 Diseño .....	97
3.3 Fuentes de información.....	98
3.4 Criterios de inclusión .....	99
3.5 Criterios de exclusión .....	99
3.6 Clasificación de la información según nivel de evidencia.....	99
3.7 Variables de investigación.....	100
3.8 Procedimiento de recolección y análisis de datos .....	101
3.9 Instrumentos y técnicas.....	102
CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	103

4.1 Características generales del cannabis.....	104
4.2 Usos terapéuticos del cannabis en el abordaje de pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como posibles efectos. ....	107
4.3 Usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados. ....	115
4.4 Posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario en el abordaje de los pacientes de estudio en el contexto médico costarricense. ....	121
CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	124
Conclusiones.....	125
Recomendaciones.....	125
CAPITULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	129
CAPITULO VII -Anexos.....	143

## CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Efectos adversos del uso del cannabis en el cuerpo humano .....	38
Tabla 2. ....	48
Tabla 3. ....	49

## ABREVIACIONES

CB-1 receptor de cannabinoides en el SNC central

CB-2: receptor de cannabinoides en el SNC periférico

CV: calidad de vida general

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud (en adelante CVRS)

EM: esclerosis múltiple

EM: esclerosis mmúltiple

FDA: Food and Drug Administration

NIB: un análogo nitrogenado del THC

OCE: extracto de cannabis oral

OMS: Organización Mundial de la Salud

RCB: receptores para cannabinoides

RS: revisiones sistemáticas

SCE sistema cannabinoide endógeno

THC: delta9-THC (tetrahidrocannabinol)

TRP potencial receptor transitorio

TRE: epilepsia resistente al tratamiento

# **CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

El cannabis se ha empleado con fines medicinales a lo largo de la historia, pero su reciente prohibición legal, la complejidad y variabilidad bioquímica, los problemas de control de calidad, la escasez previa de ensayos controlados aleatorios con el poder estadístico adecuado y la falta de educación pertinente han conspirado para dejar a los médicos en la oscuridad sobre cómo aconsejar pacientes que siguen dicho tratamiento. Con el advenimiento de los medicamentos farmacéuticos a base de cannabis (Sativex/nabiximols y Epidiolex) y la liberalización del acceso en ciertas naciones, esta ignorancia de la farmacología y la terapéutica del cannabis se ha vuelto insostenible<sup>1</sup>.

A lo largo de la historia el uso de la planta del cannabis ha sido un tema de debates entre los que están a favor y en contra, algunos tachando como adictiva y dañina para el ser humano mientras que otros alaban sus beneficios. Gracias a estos conflictos se ha creado una gran limitante a la hora de nuevas investigaciones científicas y en la práctica médica principalmente a nivel de Costa Rica.

El presente trabajo de investigación tiene un aporte teórico significativo para el análisis del uso medicinal del cannabis a nivel nacional, basándose en investigaciones científicas que según medicina basada en la evidencia podría dar grandes aportes a al sistema de salud costarricense.

En diversos estudios internacionales se ha dado muchos resultados favorables en cuanto el uso de los extractos del cannabis, lo cual ha sido de ayuda

para la implementación de tratamiento alternativos para ciertas enfermedades crónicas, de cuidados paliativos y síntomas relacionadas con estas.

Con base en estos estudios se realizará un trabajo de investigación crítico sobre el uso del cannabis medicinal, analizando los posibles beneficios y riesgos, esclareciendo los diferentes tabúes para promover, por medio de una serie de recomendaciones, el manejo correcto de sus principios activos.

## **1.2 Planteamiento del problema**

Las aplicaciones terapéuticas para el cannabis y sus derivados son muy amplias; se describen acciones agonistas y antagonistas cannabinoides. Por las manifestaciones adversas y efectos psicoactivos, los agonistas cannabinoides se han descrito como tratamiento complementario para algunas patologías<sup>2</sup>.

Para evitar efectos adversos y psicoactivos se están diseñando análogos sintéticos que permitan mejorar la efectividad terapéutica. Se propone el uso de agonistas CB1 que no crucen la barrera hemato encefálica, agonistas selectivos CB2, manipular el sistema endocannabinoide minimizando la aparición de efectos adversos, o desarrollar nuevas vías de administración<sup>3</sup>.

No todos los cannabinoides comparten las mismas características químicas. Si bien son productos de una misma ruta metabólica tienen grupos funcionales y cadenas carbonadas que los hacen diferentes. Es así como los cannabinoides tipo THC, son más lipofílicos, tienen una acción central importante y son los principales fármacos que actúan sobre el receptor CB1. Mientras que otros como el CBD, se encuentran en forma de derivados carboxílicos, acompañados de sus homólogos

de cadena lateral más corta lo que les confiere menos lipofilicidad y más acción periférica. En respuesta a estas características y afinidad por los receptores CBs, se han descrito diversos efectos biológicos en blancos específicos<sup>2</sup>.

En Costa Rica, la falta de la legalización del cannabis ha sido una gran limitante en cuanto a los avances científicos a la creación de distintas investigaciones, dando como resultado la prohibición de su uso terapéutico en el área de la salud. Debido a la desinformación se ha ido dejando de lado los potenciales beneficios ya descritos y utilizados en otros países de primer mundo y que ofrece esta planta como una opción para combatir enfermedades crónicas y síntomas asociados, siendo esta un tratamiento de segunda o tercera línea.

Por otro lado, a nivel internacional el uso del cannabis en el área de salud ha dado grandes avances a la hora de utilizarla en el abordaje terapéutico de enfermedades y síntomas como el dolor, náuseas y vómitos, dando a miles de personas una mejor calidad de vida cuando los tratamientos de primera línea no han sido eficaces a la hora de resolver estas patologías.

El porcentaje de diagnóstico a nivel nacional de enfermedades oncológicas, crónicas y de cuidado paliativo es alto y que pueden beneficiarse con el uso del cannabis, por lo que es de suma importancia tener en cuenta esta alternativa terapéutica ya sea para la disminución de los síntomas causados por la enfermedad o los efectos adversos causados por los tratamientos de primera línea, como es la quimioterapia en el cáncer. Es por lo anteriormente expuesto que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los usos potenciales del cannabis

en el abordaje terapéutico de pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general**

- Analizar los usos potenciales del cannabis en el abordaje terapéutico de pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos, para la generación de recomendaciones aplicables en el contexto médico costarricense

#### **1.3.2 Objetivo específico**

- Describir características generales del cannabis y sus usos en pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos
- Señalar algunos usos terapéuticos del cannabis en el abordaje de pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como posibles efectos.
- Determinar los usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados con el dolor, náuseas y vómitos.
- Realizar recomendaciones para la posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario en el abordaje de los pacientes de estudio en el contexto médico costarricense.

## 1.4 Justificación

El término “mariguana medicinal” se refiere al uso de la planta de cáñamo sin procesar o de sus extractos básicos, para tratar ciertas enfermedades y otros síntomas asociados. En la actualidad la utilización de la planta del cannabis y sus extractos ha ido aumentando considerablemente, en diferentes áreas ya sea recreativa, a nivel industrial y así como uso medicinal, por lo cual nosotros como personal de la salud debemos darnos a la tarea de infórmarnos sobre su uso.

Gracias al desarrollo en esta área, se ha obtenido una serie de información valiosa sobre cómo se encuentra conformado el Sistema Endocannabinoide a nivel del ser humano, siendo este un sistema de modulación en diferentes sistemas fisiológicos. Gracias a esto, el uso de los principios activos del cannabis, siendo los más importantes el delta9-THC (tetrahidrocannabinol) y CBD, son una buena opción terapéutica para diversas sintomatologías que afectan no solo a las personas, sino que a diversas especies también.

Como en todas las ramas de medicina, “la educación en esta área se debe incrementar notoriamente porque los usos médicos están para quedarse y no debemos esperar que sean los representantes farmacéuticos los que nos ilustren sobre el tema”<sup>4</sup>.

Debido a los diversos beneficios ya documentados, y puesto en práctica, muchos países a nivel europeo y a nivel de América Latina han ido legalizando su uso, no solo medicinal sino recreativo, impulsando aún más el interés para su utilización de sus diversos componentes activos.

La planta del cannabis puede describirse como una medicina segura, debido a los mínimos efectos secundarios sobre los principales funcionamientos fisiológicos y debido que no se ha documentado ningún caso de muerte por sobredosis. Tiene la ventaja de crear menos dependencia que distintos fármacos en el uso médico y de prescripción legal <sup>5</sup>.

En nuestro medio, los pacientes también muestran interés por los efectos farmacológicos del cannabis, suelen tener informaciones básicas, de posibles experiencias previas o de datos recopilados de la internet sin tener claro los posibles riesgos y beneficios. Esto puede aumentar o fomentar el uso irracional o incorrecto del cannabis.

La duda de un paciente con base en la utilización del producto activo de la planta del cannabis medicinal no se puede abarcar como una conversación más, fácil y escueta sobre la evidencia científica. Esta perspectiva reduccionista puede ser riesgosa debido a que puede llevar a problemas como que el enfermo y médico terminen hablando cosas totalmente diferente <sup>6</sup>.

Debido a los diversos desacuerdos por parte de diferentes áreas de la salud, el médico debe tener un adecuado criterio para la correcta toma de decisión de asociar los fármacos a base de cannabis en la práctica médica. Para algunos será sinónimo de vicio, para otro sinónimo de muerte, pero para otros significa más que eso; de modo que esta planta debe ser investigada a fondo desde el punto de vista terapéutico.

Es de suma importancia abarcar este meta de manera integral, como práctica, reflexiva, vale la pena estudiar la forma en que los pensamientos positivos, negativos influyen en áreas de la salud y en la toma de decisiones de dar luz verde al uso de los extractos del cannabis. Se cree que los médicos pueden separar su propio prejuicio y guiarse en sus criterios terapéuticos en cuanto a las necesidades clínicas, las ventajas y desventajas conocidas y el contexto en que se esté desarrollando el problema <sup>7</sup>.

Es importante destacar que no solo profesionales en el área de salud se informan en relación con el uso de la planta del cannabis. Como sucede en algunos casos, los pacientes de con ciertas patologías crónicas que además sufren de polifarmacia tienden a buscar otras opciones sobre cómo tratar sus dolencias con el objetivo de evitar sus posibles efectos adversos, por lo que una de sus alternativas es buscar sobre los beneficios que podría darles el uso del cannabis.

En algunas situaciones el uso de los tratamientos convencionales no logra ser 100% exitoso o generalmente son eficaces, pero con muchos efectos secundarios a largo plazo que realmente no son muy alentadores, por este motivo contar con diferentes opciones sería un gran beneficio a la hora de tratar a los pacientes, aun si va en contra de las regulaciones sanitarias del país, ya que cualquiera en una posición de enfermo estaría dispuesto a cualquier tratamiento con tal de encontrar mejoría.

Se ha comprobado que múltiples pacientes no tienen buena respuesta a los medicamentos de primera línea, dando resultados ineficaces o insuficientes para el adecuado manejo de sus patologías o los efectos secundarios de los otros fármacos. No obstante, a pesar de haber demostrado su efectividad el cannabis medicinal sería una buena alternativa terapéutica de segunda o tercera línea <sup>5</sup>.

Debido a dichas limitantes y en ocasiones hasta por falta de recursos para conseguir medicamentos de primera línea, el contar con diferentes opciones a la hora de tratar ciertas patologías y síntomas asociados que sufren los pacientes, por lo tanto, médicos como pacientes deben tener ciertos conocimientos sobre estas terapias alternativas con el fin de buscar una mejor calidad de vida.

Como en cualquier fármaco ya sea de venta libre o solo disponible por prescripción médica, o nivel hospitalario, el uso crónico de este podría llevarnos a una intoxicación por lo que es de suma importancia tener los conocimientos adecuados sobre cantidad, vía de administración, para poder evitar un posible efecto adverso por su mala utilización.

En el caso de Costa Rica, y como en muchos países, la práctica con cualquier compuesto es ilegal, llevando a muchos a la compra en el mercado negro, esto nos da ciertas consecuencias como el uso inadecuado en nuestra población y el limitando al aprovechamiento de los beneficios comprobados, lo que genera mayor brecha social.

La ilegalidad del consumo del cannabis medicinal es una limitante para cierta parte de la población debido a la limitante a la educación sobre este tema, aumentando a las personas desinformadas que la consumen dándole un mal uso siendo este un factor de riesgo que incrementa las posibilidades de ciertos efectos secundarios.

Hoy en día no todos los enfermos pueden tener acceso a al cannabis medicinal, por lo que muchos de ellos, motivados por los diferentes beneficios medicinales que posee esta planta, optan por comprarla de manera ilegal, para tratar sus enfermedades y síntomas asociados, sin importar su estatus económico. El consumo del cáñamo no se centra en estatus social o edad en específico, siendo una práctica que se extiende desde adolescentes hasta personas que superan los 70 años, hasta las poblaciones más pobres<sup>8</sup>.

Por otra parte, el tratamiento adecuado continúa siendo tema de discusión, sin embargo, lo que sí tenemos claro es que un tratamiento oportuno nos ayuda a evitar cambios irreversibles. Para el médico de atención primaria es fundamental tener acceso a nuevas investigaciones, revistas, entre otras, lo que va a ir disminuyendo la desinformación de la población acerca del tema, fomenta el uso correcto de esta planta.

Se prevé que el uso del cannabis medicina va a ir aumentando con el pasar de los años y su uso en el área de la salud podrá ayudar a tener más opciones terapéuticas a la hora de tratar enfermedades, pudiendo ser el cannabis hasta una opción de primera línea en el tratamiento de diversos síntomas como el dolor.

## **1.5 Antecedentes**

A través los años se evidencia una mayor cantidad de efectos terapéuticos cannabis en pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos, por ende, es de gran importancia saber el manejo a nivel de los centros de salud, en este caso en los de atención primaria. Es por tanto importante recalcar cuál es el procedimiento y tratamiento correcto y así el paciente tenga un beneficio en la calidad de vida. A continuación, se muestran los principales antecedentes.

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

Duran<sup>9</sup>, en cinco ensayos clínicos, realizados en el 2005 valoró la eficacia analgésica de los cannabinoides en el tratamiento del dolor oncológico, en un total de 235 pacientes. En 36 pacientes con dolor oncológico el THC administrado de 10-20 mg por vía oral mostró una eficacia analgésica superior a la de placebo y similar a la de 60-120 mg de codeína. El NIB, un análogo nitrogenado del THC, (4 mg) administrado por vía oral mostró una eficacia analgésica superior a la de 50 mg de fenobarbital en 15 pacientes oncológicos e igual a la de 50 mg de codeína en 30 pacientes con diferentes neoplasias. En 37 pacientes con dolor oncológico la administración de 4 mg de benzopiranoperidina, un análogo sintético del THC, por vía oral mostró una eficacia analgésica inferior a la de placebo.

Tramer et al. <sup>10</sup>, en una revisión sistemática cuantitativa de 30 ensayos clínicos, en el 2001, a 1366 pacientes sometidos a quimioterapia debido a su patología oncológica, recibieron el dronabinol y la nabilona que son derivados del cannabis como tratamiento antiemético, teniendo eficacia superior a algunos

tratamientos de primera línea (proclorperazina y metoclopramida). Se llegó a la conclusión que se necesita tratar a 6 pacientes con cannabis para evitar un episodio de náuseas y a 8 para ahorrar un episodio de vómito en caso de que todos los pacientes hubieran sido tratados con tratamiento convencional.

Kochen S.<sup>11</sup>, en estudios preclínicos en el 2013, en un conjunto de 10 centros de epilepsia en EE.UU., registra los informes de forma progresiva de niños y adultos jóvenes con epilepsia grave que se trataron con Epidiolex que es un derivado de la planta del cannabis purificado, teniendo 99% de cannabidiol y menos de 0.10% de THC, por medio de un programa aceptado para encargado de hacer estudios abiertos por la FDA (Food and Drug Administration). En 137 pacientes quienes recibieron un mínimo de 12 semanas de terapia con cannabis tuvo como resultado la disminución de media en número de crisis fue de 54%.

### **1.5.2 Antecedentes internacionales**

Jacome<sup>4</sup>, en una revisión sistemática, evaluado entre 1948 a 2013, incluyó 34 estudios que abordaron el tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple (EM), trastornos de la epilepsia y del movimiento en el cual los compuestos analizados para determinar la eficacia en varias patologías neurológicas fueron un extracto de cannabis oral (OCE), el Sativex y, en tercer lugar, THC solo. En general se observó un porcentaje alto de efecto placebo (70%). Se encontró que el OCE fue eficaz en la espasticidad y en el control del dolor central y del dolor asociado a la espasticidad de la esclerosis múltiple, pero no funcionaron en la disfunción urinaria (con excepción del Sativex), en el temblor y en otras enfermedades neurológicas como la discinesia por levodopa usada en Parkinson.

Peyraube et al.<sup>12</sup>, en un estudio transversal, valoró el uso de cannabis vaporizada valorando sus riesgos y beneficios. Participaron 102 pacientes (53% con dolor crónico, 23% con esclerosis múltiple, 6% con náuseas, 10% con cáncer, y 8% con problemas psiquiátricos). El 86% refirió haber experimentado siempre satisfacción terapéutica cuando usó marihuana medicinal. No hubo en general, en todos los efectos psicológicos medidos, a excepción de estimulación de apetito, ansiedad y sensación de abatimiento, que fueron mayor puntuados para las variedades con mayor THC dando como conclusión la posibilidad de disponer de diferentes variedades de marihuana que sea adecuada a la vulnerabilidad individual.

Peyraube et al. <sup>12</sup>, en un ensayo clínico, para evaluar el Sativex, un tratamiento que posee THC Y CBD, administrando conjuntamente con la medicación convencional para tratar náuseas y vómitos en pacientes con quimioterapia. Se utilizó a bajas dosis de 5 a 10 mg, al compararlo con el placebo mostró que además de bien tolerado, redujo las náuseas tardías en el 57% de los pacientes que recibieron Sativex, mientras que el placebo en un 22% y 71% los vómitos tardíos contra un 22% en el grupo de placebo.

### **1.5.3 Antecedentes nacionales**

Se realizó una búsqueda minuciosa sobre estudios e investigaciones sobre el uso del cannabis medicinal en Costa Rica, pero existe una gran limitante debido a que su uso no es legal y se encuentra en un debate político sobre su legalización.

Debido a estas grandes limitaciones en nuestro país todavía el uso del cannabis medicinal es un tema tabú, que se debe de ir esclareciendo poco a poco para poder utilizar esta planta con muchos fines medicinales y seguir el ejemplo de otros países como Holanda, Uruguay, México, etc. También con el objetivo de ir llenando estos huecos de falta de estudios científicos y de investigación que tenemos hoy en día en nuestro país.

## **CAPÍTULO II – MARCO TEÓRICO**

En este apartado se estudian los ejes temáticos que sustentan la presente investigación, la cual se realiza a través de las principales nociones teóricas que fundamentan la misma y le otorgan una mayor comprensión y análisis. Las nociones teóricas seleccionadas han concedido un marco de referencia con temáticas claras por desarrollar y dirigidas a las temáticas seleccionadas y con líneas primordiales que responden a los diferentes elementos de la investigación. Asimismo, estas temáticas se estarán subdividiendo en contenidos esenciales para el entendimiento y el avance del estudio.

## **2.1 Marihuana (cannabinoides)**

La marihuana se obtiene de la planta del cáñamo *Cannabis sativa*, la cual desde tiempo inmemorial ha sido aprovechada para usos textiles de sus fibras. Sus propiedades psicoactivas se derivan del contenido en cannabinoles, especialmente el tetrahidrocannabinol (THC) los cuales se encuentran en las inflorescencias y las hojas. Hay que destacar que la mayor concentración de cannabinoles se encuentran en las flores femeninas (la planta es dioica). Precisamente del pie femenino se obtiene una resina denominada hashish y el aceite del mismo nombre que pueden llegar a contener de un 15% a un 60% de agentes activos; las hojas desecadas tienen de promedio un 8%<sup>13</sup>.

Se han identificado receptores CB-1 de cannabinoides (en el SNC principalmente y CB-2 (periféricos), no se conocen bien las funciones fisiológicas de dichos receptores, pero se les suponen funciones importantes ya que están ampliamente distribuidos y en gran número en corteza cerebral, hipocampo, cuerpo estriado y cerebelo.

Los efectos farmacológicos del THC dependen de la dosis, vía de administración, experiencia del consumidor; y su vulnerabilidad al ambiente y a sus efectos farmacológicos. La intoxicación con marihuana produce cambios en el estado de ánimo y la percepción; se alteran la memoria, el aprendizaje, la velocidad de reacción y las funciones cognitivas (estas alteraciones tienen repercusión en el manejo de vehículos a motor, trabajo y aprendizaje). Puede aparecer ansiedad y aumenta el apetito y muchos consumidores dicen asociar mayor intensidad en el placer sexual, al mismo tiempo pueden aparecer, sobre todo en personas propensas, pánico, alucinaciones o psicosis, ansiedad; con mayor incidencia en las dosis altas y al ingerir la droga en vez de fumarla.

Se habla de un “síndrome amotivacional” aplicado a personas jóvenes que muestran desinterés y abandono en sus actividades sociales, escuela y trabajo, aunque no está demostrada esta causa/ efecto.

Aunque se han descrito varias acciones medicinales beneficiosas, entre ellas: aliviar las náuseas en los tratamientos de quimioterapia, efectos relajantes y anticonvulsivantes o reducción de la presión intraocular en el glaucoma, los efectos psicoactivos puede que no compensen los efectos beneficiosos. La investigación farmacológica se dirige a sustancias de síntesis que puedan ser administradas por vía oral y no posean las propiedades indeseables de los cannabinoles.

### **2.1.1 Planta del *cannabis sativa*.**

El cannabis es una planta de la familia *cannabaceae*, mejor conocida como cannabis sativa, esta cuenta con variedad de macho y hembra, compuesta por 2

tipos principales que hacen la diferencia morfológica y en propiedades compuestos farmacológicos. Estos 2 tipos son la cannabis sativa y cannabis indica.

La planta del cannabis sativa es una planta de mayor altura y más delgada en comparación con la tipo indica y sus hojas son más finas y alargadas. La especie de cannabis sativa actúan en el ser humano incrementado su actividad mental, dando una estimulación psíquica, dando sensaciones como de aporte de mayor energía. En cuanto a la especie de cannabis indica tiene la característica que da efectos relajantes psíquico, tiene propiedades ansiolíticas, además de que induce el sueño.

Actualmente se ha creado una especie hibrida que combina características de cannabis sativa e indica dando como resultado diferentes compuestos activos. Hay que tener en cuenta que todos estos tipos de variables genéricas que presenta la planta del cannabis son de importancia, ya que sus características serán tomadas en cuenta de acorde a la necesidad del paciente y los posibles efectos clínicos

Desde el tiempo de nuestros antepasados la salud es uno de los privilegios que muchos luchan día a día por conservarla, siendo uno de los pilares para una mejor calidad de vida. La salud se define como estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

Una persona con buena salud se considera cuando además de sentirse bien física, mental y socialmente, procesos fisiológicos y comportamiento se mantienen dentro de los límites aceptados como normales para todos los otros seres humanos que comparten con él las mismas características físicas y ambientales.

Debido a múltiples factores, muchas veces la salud de las personas se ve afectada, ya sea por una enfermedad aguda o una crónica que acarrea una serie de síntomas que afectan considerablemente a las personas.

Existen muchas maneras para tratar de mantener una adecuada salud, desde buenos hábitos personales, como el ejercicio, una buena alimentación, etc., hasta métodos farmacológicos cuando los anteriores no son suficientes. En muchas ocasiones estos métodos de primera o segunda línea son insuficientes o debido a un uso excesivo ocasionan múltiples factores de riesgos, en la mayoría de las veces por polifarmacia en el tratamiento de enfermedades crónicas que ocupan tratamiento farmacológico de por vida.

Nuestros ancestros optaron por utilizar medicina no tradicional para combatir ciertas enfermedades, así evitando el uso excesivo de fármacos de primera línea y evitando la resistencia a ellos. Uno de estos métodos es el uso de la planta de cannabis medicinal que al día del hoy, países de primer mundo la utilizan para tratar ciertos síntomas o enfermedades.

El cannabis (*cannabis sativa*) es una planta que crece todos los años que se originó en las cordilleras del Himalaya y que ha sido usada por el ser humano desde hace muchos siglos por sus propiedades medicinales e industriales. El cannabis *sativa* es una de las plantas con mayor antigüedad cultivada por los seres humanos para fines no alimentarios<sup>12</sup>.

A lo largo del tiempo se le han dado diferentes definiciones sobre que es la planta del cannabis, estos tienen que ver en relación con la zona que se encuentre

basándose en el tipo y la manera en que se consume esta. Se debe destacar que, como todo tipo de planta, el cannabis cuenta con diferentes tipos de familia, por mencionar los dos tipos más conocidos que son la indica y la sativa, estas con diferentes efectos a la hora de actuar en los seres humanos.

El cáñamo o marihuana es definida por la Real Academia Española, como el cannabis indico, cuyas hojas, consumidas como el tabaco, producen cambios físicos y mentales. El nombre científico de la marihuana es *cannabis sativa*, un tipo de herbácea de la familia del *cannabáceas*, con diversas características psicoactivas<sup>14</sup>.

La planta del cannabis tiene múltiples utilidades que se han ido descubriendo a través del tiempo, siendo la textil la que mejor se ha aprovechado en la actualidad; ya que su uso generaría descensos en la tala de millones de hectáreas de bosque primario, teniendo una gran ventaja que hasta serviría como reciclador de los desechos de la empresa medicinal, ya que todas las partes de esta beneficiosa planta pueden ser utilizadas.

El cáñamo es una planta con capacidades de producir cuerdas, telas, papelería, alimentos y con propiedades medicinales para tratar diferentes enfermedades. Su interacción a nivel fisiológico con el ser humano, entre ellos el sistema endocannabinoide, le aporta una gran variedad de propiedades terapéuticas. En la actualidad y a pesar de los buenos resultados clínicos descritos, en gran variedad de estudios, y en pacientes que ya lo han utilizado, el cannabis sigue sin estar en las opciones de primera o segunda línea<sup>7</sup>.

Con el descubrimiento de los cannabinoides se han dado 3 clasificaciones dependiendo de la especie que se esté tratando, ya sea los componentes de la planta, los que se encuentran en el ser humano o los componentes creados por el hombre que son los farmacológicos.

El CBD se ha promocionado para una amplia variedad de problemas de salud, pero la evidencia científica más sólida es su eficacia en el tratamiento de algunos de los síndromes de epilepsia infantil más crueles, como el síndrome de Dravet y el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), que generalmente no responden a los medicamentos anticonvulsivos. En numerosos estudios, el CBD pudo reducir la cantidad de convulsiones y, en algunos casos, detenerlas por completo. Epidiolex, que contiene CBD, es el primer medicamento derivado del cannabis aprobado por la FDA para estas afecciones.

Los estudios en animales y los autoinformes o la investigación en humanos sugieren que el CBD también puede ayudar con:

**Ansiedad** Los estudios y ensayos clínicos están explorando el informe común de que el CBD puede reducir la ansiedad.

**Insomnio.** Los estudios sugieren que el CBD puede ayudar tanto a conciliar el sueño como a permanecer dormido.

**Dolor crónico .** Se necesitan más estudios en humanos para corroborar las afirmaciones de que el CBD ayuda a controlar el dolor. Un estudio en

animales del *European Journal of Pain* sugiere que el CBD podría ayudar a reducir el dolor y la inflamación debido a la artritis cuando se aplica en la piel. Otra investigación identifica cómo el CBD puede inhibir el dolor inflamatorio y neuropático, que son difíciles de tratar.

adicción \_ El CBD puede ayudar a reducir los antojos de tabaco y heroína bajo ciertas condiciones, según algunas investigaciones en humanos. Los modelos animales de adicción sugieren que también puede ayudar a disminuir los antojos de alcohol, cannabis, opiáceos y estimulantes.

Grinspoon, P. (2021) Cannabidiol (CBD): lo que sabemos y lo que no. <https://www.health.harvard.edu/blog/cannabidiol-cbd-what-we-know-and-what-we-dont-2018082414476>

## **2.2 Sistema endocannabinoide**

El estudio del sistema endocannabinoide a lo largo de los años ha encontrado diferentes efectos y diferentes interacciones en el cuerpo humano que se han relacionado con el estado de ánimo, apetito y dolor, siendo estos beneficiosos o perjudiciales, pero para su finalidad médica está generando nuevas y mejores terapias para el tratamiento a base de sus extractos.

Resaltando lo más importante, y para entender a fondo los cannabinoides, se ha realizado la siguiente clasificación: 1- Fitocannabinoides para los derivados naturales de las planta. 2- Endocannabinoides para los desarrollados en el organismo del ser humano, que estarían los ligados endógenos de los receptores

cannabinoides CB1 Y CB2. 3- Agonistas sintéticos (sustancias con acciones parecidas) de los cuales estos receptores clasificados de acuerdo con su nivel de similitud con los cannabinoides, como los creados en mayor cantidad para uso farmacológico<sup>5</sup>.

Fisiológicamente el cuerpo humano está diseñado para producir y para reconocer este tipo de moléculas, parecidas a la composición concentrados cannábicos; recientes estudios han demostrado que la localización de estos receptores afines los endocannabinoides están presentes en distintas zonas del cuerpo.

Hace tan solo unas cuantas décadas atrás se descubrió lo que en la actualidad se le conoce como sistema cannabinoide endógeno (SCE), un sistema que se encuentra en nuestro organismo de señalizaciones químicas y diversos receptores de los cuales se encargan de producir ciertas acciones. El ser humano contiene en su cuerpo cannabinoides que se adaptan a proteínas específicas nombradas receptores para cannabinoides (RCB) para regular procesos fisiológicos en específico<sup>12</sup>.

En el sistema nervioso central hay una amplia gama de sustancias llamadas neurotransmisores, son producidas por el mismo cuerpo, como la dopamina, serotonina, adrenalina, noradrenalina, GABA y al igual que los cannabinoides tienen como principal función transmitir información de neurona a neurona mediante la sinapsis neuronal.

Los receptores sobre los que actúan los endocannabinoides son, los más importantes llamados receptores CB1 y CB2, existiendo otros tipos de receptores sobre los que hacen función, así como en acciones enzimáticas relacionadas con la acción de los cannabinoides, que tienen la tarea de regular el sistema endocannabinoide<sup>12</sup>.

Los receptores CB1 se encuentran en órganos periféricos, además en el sistema nervioso central y en mayor cantidad en el cerebro, la mayoría en los receptores en las terminaciones axonales y en la parte periférica del axón, separada de la zona activa de sinapsis. Como se encuentra distribuido el CB1 está asociada con los efectos farmacológicos que ocasionan los cannabinoides, por ejemplo, los ganglios basales tienen relación con la actividad locomotora y en áreas del hipocampo y corticales con el aprendizaje y memoria.

El CB1 además se presenta en niveles periféricos como en el bazo, amígdalas, corazón, próstata, útero, ovarios, tejido adiposo, músculos, hígado, tubo digestivo y páncreas. Tomando en cuenta el CB2 se ha encontrado en bazo, amígdalas, en células como linfocitos B, T y monocitos además de corazón, hígado y páncreas<sup>15</sup>.

Este sistema se relaciona con diversas funciones vitales del ser humano, las cuales se incluye la asociación de la conciencia (la percepción, la enseñanza, la memoria, nuestro estado de ánimo, la recompensa, estado motivacional, el hambre, el dolor) y otras las cuales no tenemos control (control del sistema cardiovascular, nivel motor, actividad endocrinológica, inmunológicas u metabólicas)<sup>8,9</sup>.

Conforme han ido avanzado los estudios acerca de la función de estas endomoléculas, se han encontrado diversos neurotransmisores llevan a cabo su función concomitante con el sistema endocannabinoide, los cuales son responsables de los efectos médicos producidos por el sistema endocannabinoide que es la comunicación intercelular.

Los endocannabinoides o componentes producidos en el ser humano de características similares a los principios activos de la planta del cannabis sativa, hacen efecto a nivel cerebral como neurotransmisores o neuromoduladores. Todos los endocannabinoides son provenientes de los ácidos grasos polinsaturados, siendo diferente a las estructuras químicas de los cannabinoides de la planta de la marihuana<sup>5</sup>.

El sistema endocannabinoide no siempre está produciendo este tipo de moléculas, el mismo funciona a demanda, eso quiere decir que cuando se necesita, el cuerpo sintetiza esta sustancia para generar sus efecto. Esta producción de endocannabinoides se da como respuesta a una aumentada actividad del sistema nervioso central.

Debido a ser neurotransmisores, estos no tienen capacidad de almacenarse en las células del sistema nervioso, sino que estos se liberan a partir de precursores a demanda (cuando sea necesario se sintetizan, realizan su función y son eliminados). Después de su liberación los endocannabinoides son desactivados de manera inmediata mediante recaptación celular y son metabolizados <sup>5,6</sup>.

Los agonistas de dichos receptores o cannabinoides endógenos, por ejemplo, la anandamida y la 2-AG, diferenciándose de otros neurotransmisores, se sintetizan dependiendo la demanda, debido a diversas enzimas en el momento que se necesiten, a causa de un aumento de los niveles de calcio intracelular a causa de una despolarización neuronal. Posterior a su liberación, se inactiva de inmediato por hidrólisis enzimática y la recaptación neuronal<sup>8</sup>.

Debido a su degradación casi inmediata en las neuronas y células gliales se describe una posible acción como intermediarios metabólicos moduladores de distintas actividades biológicas. A nivel del sistema nervioso central actúa fundamentalmente como inhibidor de la señal de impulso nervioso, de la transmisión sináptica, y como mensajero retrogrado, controlando la liberación de neurotransmisores en el área presináptica. Se ha comparado con la dopamina, adrenalina, serotonina, el glutamato, GABA, y péptidos opioides<sup>14</sup>.

### **2.3 Características biológicas y principio activo.**

Hoy en día los avances a nivel internacional sobre el uso del cannabis medicinal han ido aumentando y se han ido identificando decenas de tipos de cannabinoides, siendo los más conocidos, de mayor importancia y con altas características de propiedades terapéuticas son el THC y el CBD, pero con el pasar del tiempo se van descubriendo nuevas propiedades del cannabis. Ciertos tipos de cepas de esta planta son más afines a producir más de uno que del otro compuesto; después de varios años de estudio e investigaciones se llegó a la conclusión que el CBD tiene más propiedades terapéuticas que el THC.

El principal encargado de efectos psicotrópicos y psicoactivos del cannabis es el 9-tetrahidrocannabinol (THC), y este actúa como un agonista parcial de los principales receptores que son el CB1 y CB2. Cuando se habla del cannabidiol (CBD), este no presenta las propiedades psicoactivas, presentando efectos antioxidantes, además interviniendo en la disminución de los niveles de IL-8, IL-10, TNF-a, como también no presenta actividad agonista apreciable en los receptores CB1, aunque se cataloga como un modulador alostérico negativo de este dicho receptor <sup>15</sup>.

El cannabidiol (CBD) presenta características de ser no psicoactivo, presentando mayor potencial terapéutico; actúa directamente sobre los receptores CB1 y CB2 con menor afinidad que el THC. El CBD fue aislado en 1940 y se sintetizó en 1963. Este cannabidiol tiene una arquitectura parecida al THC, pero tiene grandes diferencias farmacológicas, al igual que sus funciones<sup>16</sup>.

El THC tiene un posible acción actuando, inhibiendo el mecanismo de destrucción de los endocannabinoides, de tal manera que le permite mantenerse por más tiempo en el organismo, ejerciendo así su efecto terapéutico. El CBD con su acción antagonista con el CB1 y agonista inverso de CB2, siendo esto de gran ventaja, por posibles efectos antiinflamatorios por inhibición de una posible migración celular<sup>12</sup>.

## **2.4 Vía de administración**

Como cualquier otra sustancia la administración de los compuestos del cannabis puede incorporarse al organismo de diversas maneras, algunas de estas

presentan menos efectos adversos o no deseados que otras, como también se ve afectada su farmacodinamia y farmacocinética.

Se documenta que los modos de administración del tratamiento o las vías por las cuales el principio activo entra al organismo son de gran importancia, debido a que estas condicionan la velocidad con que se absorbe, su fuerza de efecto y los posibles daños en nuestro organismo<sup>12</sup>.

## **2.5 Adicción y abuso**

Solamente bastan unas pocas dosis de marihuana para que se note la tolerancia a sus efectos, pero de la misma forma que llega también desaparece rápido. Pero de hecho son muy pocos los consumidores que llegan a experimentar síntomas o signos de abstinencia y solo se dan en personas que fuman marihuana todos los días e interrumpen el consumo de repente; las características del síndrome de abstinencia que se han descrito son:

Inquietud

Irritabilidad

Agitación leve

Insomnio

Trastornos del EEG en el sueño

Náuseas y cólicos<sup>13</sup>

El interés en las aplicaciones médicas de la marihuana ( *Cannabis sativa* ) se ha incrementado dramáticamente durante los últimos 20 años. Un informe de 1999

de las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina apoyó el uso de la marihuana en la medicina, lo que llevó a varios colegios médicos reguladores a brindar recomendaciones para su prescripción a los pacientes<sup>77</sup>. Un informe actualizado en 2017 pidió una agenda de investigación nacional, la mejora de la calidad de la investigación, la mejora en la recopilación de datos y los esfuerzos de vigilancia, y estrategias para abordar las barreras en el avance de la agenda del cannabis<sup>78</sup>.

Los defensores del cannabis medicinal respaldan su uso para una gama muy variada de afecciones médicas, sobre todo en los campos del tratamiento del dolor<sup>79</sup> y la esclerosis múltiple<sup>80</sup>. La marihuana puede ser consumida por los pacientes de diversas formas, como fumarla, vaporizarla, ingerirla o administrarla por vía sublingual o rectal. La planta consta de más de 100 cannabinoides conocidos, siendo los principales de relevancia para aplicaciones médicas el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). Las formas sintéticas de marihuana, como el dronabinol y la nabilona, también están disponibles con receta en los EE. UU. y Canadá<sup>81</sup>.

Durante la última década, ha habido un mayor interés en el uso de productos de cannabis medicinal en América del Norte. Se estima que más de 3,5 millones de personas en los EE. UU. consumen legalmente marihuana medicinal, y en 2016 se gastó un total de 6700 millones de USD en América del Norte en marihuana legal<sup>82</sup>. El número de residentes canadienses con recetas para comprar marihuana medicinal de cultivadores aprobados por Health Canada se triplicó de 30 537 en

2015 a cerca de 100 000 en 2016<sup>83</sup>. Con la legalización del uso recreativo de la marihuana en partes de EE. UU. y Canadá en octubre de 2018, la cantidad de pacientes que usan marihuana con fines terapéuticos puede volverse más difícil de rastrear. El probable aumento en el número de personas que consumen cannabis también requiere una mayor conciencia de sus posibles beneficios y daños.

Los productos de cannabis a base de plantas y derivados de plantas no se controlan como lo hacen las medicinas más tradicionales, lo que aumenta la incertidumbre con respecto a los posibles riesgos para la salud de los pacientes<sup>77</sup>. Si bien las formas sintéticas de cannabis están disponibles con receta, las diferentes plantas y productos de cannabis contienen concentraciones variadas de THC y CBD, lo que hace que los efectos de la exposición sean impredecibles<sup>78</sup>. Si bien los efectos secundarios de corta duración, como somnolencia, pérdida de la memoria a corto plazo y mareos, son relativamente bien conocidos y pueden considerarse menores, otros posibles efectos (p. ej., psicosis, paranoia, ansiedad, infección, abstinencia) pueden ser más perjudiciales para los pacientes. .

Sigue existiendo un grado considerable de equilibrio clínico en cuanto a los beneficios y daños del consumo de marihuana con fines médicos<sup>77</sup>. Para comprender el alcance de la evidencia sintetizada que subyace a este problema, llevamos a cabo una revisión de alcance<sup>84</sup> de revisiones sistemáticas que evaluaron los beneficios y/o daños del cannabis (a base de plantas, formas derivadas de plantas y sintéticas) para cualquier condición médica. Localizamos y mapeamos revisiones sistemáticas para resumir la investigación que está disponible para su

consideración en cuestiones de práctica o políticas en relación con la marihuana medicinal.

A la luz del panorama que cambia rápidamente con respecto a la legalización de la marihuana con fines médicos y recreativos, es más probable que los pacientes pregunten a los médicos sobre sus posibles efectos adversos y beneficiosos para la salud. La noción popular parece ser que la marihuana es un placer inofensivo, cuyo acceso no debe ser regulado ni considerado ilegal. Actualmente, la marihuana es la droga “ilícita” más utilizada en los Estados Unidos, con alrededor del 12 % de las personas de 12 años o más reportando haberlo usado en el último año y tasas particularmente altas de uso entre los jóvenes.<sup>85</sup> La vía de administración más común es la inhalación. Las hojas y flores trituradas de color gris verdoso de *Cannabis sativase* fuman (junto con los tallos y las semillas) en cigarrillos, cigarros, pipas, pipas de agua o “blunts” (marihuana enrollada en el envoltorio de hoja de tabaco de un cigarro). El hachís es un producto relacionado creado a partir de la resina de las flores de marihuana y que suele fumarse (solo o mezclado con tabaco) pero puede ingerirse por vía oral. La marihuana también se puede usar para preparar té, y su extracto a base de aceite se puede mezclar con productos alimenticios.

El uso regular de marihuana durante la adolescencia es motivo de especial preocupación, ya que el uso por parte de este grupo de edad se asocia con una mayor probabilidad de consecuencias nocivas<sup>86</sup> (ver tabla). Aunque varios estudios han informado efectos perjudiciales, otros no, y la cuestión de si la marihuana es dañina sigue siendo objeto de un acalorado debate. Aquí se muestra el estado

actual de la ciencia relacionada con los efectos adversos para la salud del uso recreativo de la marihuana, enfocándonos en aquellas áreas para las cuales la evidencia es más fuerte.

**Tabla 1. Efectos adversos del uso del cannabis en el cuerpo humano**

Efectos del uso a corto plazo
Deterioro de la memoria a corto plazo, lo que dificulta el aprendizaje y la retención de información.
Deterioro de la coordinación motora, lo que interfiere con las habilidades de conducción y aumenta el riesgo de lesiones.
Alteración del juicio, aumentando el riesgo de conductas sexuales que facilitan la transmisión de enfermedades de transmisión sexual
En dosis altas, paranoia y psicosis.
Efectos del uso prolongado o intenso
Adicción (en alrededor del 9 % de los usuarios en general, el 17 % de los que comienzan a consumir en la adolescencia y del 25 al 50 % de los que son usuarios diarios) *
Desarrollo cerebral alterado *
Mal resultado educativo, con mayor probabilidad de abandonar la escuela *

Deterioro cognitivo, con menor coeficiente intelectual entre quienes fueron usuarios frecuentes durante la adolescencia \*

Disminución de la satisfacción con la vida y el logro (determinado sobre la base de medidas subjetivas y objetivas en comparación con tales calificaciones en la población general) \*

Síntomas de la bronquitis crónica

Mayor riesgo de trastornos de psicosis crónica (incluida la esquizofrenia) en personas con predisposición a tales trastornos

\* El efecto está fuertemente asociado con el consumo inicial de marihuana en la adolescencia.

### **2.3.1 Tratamiento**

Tal y como se ha dicho anteriormente, en consumidores habituales y predispuestos, el consumo de marihuana puede desembocar en depresión, que se tratará con antidepresivos. Como en el caso del tabaco, el rimonabant puede ser útil en casos de intoxicación aguda<sup>13</sup>.

### **2.3 Aplicaciones terapéuticas de la marihuana**

Las aplicaciones terapéuticas para cannabis y sus derivados son muy amplias; se describen acciones agonistas y antagonistas cannabinoides. Por las manifestaciones adversas y efectos psicoactivos, los agonistas cannabinoides se han descrito como tratamiento complementario para algunas patologías<sup>17</sup>. Para otras, existen mejores tratamientos o son campos nuevos de investigación. Mientras que,

para los antagonistas cannabinoides, cuyo representante natural es el CBD, se han propuesto ciertas acciones como tratamiento para la obesidad, dislipidemias y adicciones, entre otras<sup>17</sup>.

Para evitar efectos adversos y psicoactivos se están diseñando análogos sintéticos que permitan mejorar la efectividad terapéutica. Se propone el uso de agonistas CB1 que no crucen la barrera hematoencefálica, agonistas selectivos CB2, manipular el sistema endocannabinoide minimizando la aparición de efectos adversos, o desarrollar nuevas vías de administración.

No todos los cannabinoides comparten las mismas características químicas. Si bien son productos de una misma ruta metabólica tienen grupos funcionales y cadenas carbonadas que los hacen diferentes. Es así como los cannabinoides tipo THC, son más lipofílicos, tienen una acción central importante y son los principales fármacos que actúan sobre el receptor CB1. Mientras que otros como el CBD, se encuentran en forma de derivados carboxílicos, acompañados de sus homólogos de cadena lateral más corta lo que les confiere menos lipofilicidad y más acción periférica. En respuesta a estas características y afinidad por los receptores CBs, se han descrito diversos efectos biológicos en blancos específicos<sup>17</sup>. Uno de los aspectos controversiales de cannabis tiene que ver con su efecto negativo sobre el aprendizaje, particularmente en individuos jóvenes expuestos a ella.

En otro estudio<sup>17</sup>, se evaluó el efecto del consumo de marihuana en 28 adultos jóvenes, los cuales fueron estratificados en consumidores tempranos y consumidores tardíos. En los individuos con consumo temprano se observó mayor lentitud en el aprendizaje de palabras, pero no se observaron efectos amnésicos.

Interesantemente, el número de palabras aprendidas fue similar entre el grupo control y el de inicio tardío.

Este mismo año en otro estudio en primates no-humanos, en los que evaluaron el efecto del THC, anandamida, URB597 (inhibidor de la amido hidrolasa de ácidos grasos, FAAH) y metanandamida (análogo metabólicamente estable de anandamida), sobre el aprendizaje, flexibilidad cognitiva, memoria a corto plazo, atención, y motivación. Ellos observaron alteraciones cognitivas las que, en orden de importancia se reflejaron en una disminución de la capacidad discriminativa, aprendizaje, flexibilidad y memoria a corto plazo. No obstante, dichos efectos no se observaron para la anandamida y URB597. Además, los derivados metabólicamente estables no afectaron la atención, lo que sugiere que tendrían ventajas terapéuticas para su futuro uso clínico.

## **2.4 Cannabis y dolor**

Cannabis y sus derivados son capaces de bloquear o inhibir la transmisión del impulso nervioso a varios niveles. Esta actividad farmacológica parece ejercerse a través de la activación de receptores CB1 a nivel del cerebro, la médula espinal, y las neuronas sensoriales periféricas. Se describe que los receptores cannabinoides están acoplados a proteínas G inhibitoras, que inhiben la activación de la adenilatociclasa y la entrada de calcio al interior celular y favorecen la salida de potasio. Como consecuencia, disminuyen la excitabilidad de la membrana y la actividad neuronal, por lo tanto, el resultado final es la reducción de la liberación de neurotransmisores. Cannabis y sus derivados estarían asociados al control de dolor crónico derivado de procesos cancerosos y el dolor neuropático<sup>13</sup>.

En el dolor canceroso es habitual la utilización de opiáceos, sin embargo, su uso continuo supone la aparición de tolerancia. Dado que opiáceos y cannabinoides producen un efecto analgésico a través de un mecanismo similar, que bloquea tanto en el cerebro, como en la médula espinal la liberación de neurotransmisores implicados en la transmisión del dolor, es que se propone que los cannabinoides aumentan la potencia analgésica de diversos opiáceos. De esta forma existe la posibilidad de combinarlos buscando potenciación del efecto analgésico y menor riesgo de aparición de efectos secundarios, tanto de opiáceos como de cannabinoides, apoyado también en que se ha observado que para los cannabinoides se desarrolla tolerancia más rápidamente a los efectos adversos que a los terapéuticos<sup>17</sup>.

Se han publicado varios ensayos clínicos que examinan el uso de los agonistas del receptor de cannabinoides para aliviar el dolor del cáncer crónico. Sin embargo, los estudios están limitados por el tamaño pequeño de muestra y el hecho de que todos los pacientes también recibieron su tratamiento analgésico habitual junto con un preparado de THC o un placebo. Además, los pacientes señalan presentar sedación a las dosis de analgésicas de THC, lo cual puede limitar su uso.

Abrams, 2011, realizó un estudio en que se administró cannabis a la forma vaporizada junto con morfina de liberación sostenida u oxicodona durante cinco días, concluyendo que la administración de cannabis a la forma vaporizada aumentaba el efecto analgésico de los opioides, sin alterar significativamente sus niveles plasmáticos, lo que permitiría reducir las dosis de éstos y disminuir los efectos adversos<sup>18</sup>. Los resultados sugieren un beneficio como complemento a la

terapia tradicional, pero se necesitan más ensayos clínicos para evaluar los efectos del cannabis y sus otros derivados. El dolor neuropático supone una manifestación de un trastorno en las vías de transmisión sensorial del dolor.

Cannabis y sus derivados han mostrado ser altamente efectivos en el dolor neuropático debido a que actuarían principalmente inhibiendo o liberando una serie de moduladores desde las neuronas y/o tejidos no neuronales. Es por esto que su efecto analgésico sería más rápido e intenso en tejidos lesionados o inflamados, donde dichos moduladores, sustancias proinflamatorias y proalgésicas, se encontrarían en cantidades mucho mayores, haciendo que la transmisión del estímulo doloroso sea directamente dependiente a su liberación. Estas sustancias que mantienen y potencian la transmisión dolorosa, son responsables de la cronificación y amplificación del dolor.

Al respecto, se evalúa la planta a la forma de cigarrillo o vaporizada comparado con un placebo, observándose un prometedor efecto analgésico, principalmente en aquellos preparados con mayor concentración de THC (9,6%). El problema de estos estudios es que incluyen una pequeña muestra de pacientes y los cigarrillos empleados contenían distintas concentraciones de THC37-40.

Las principales aplicaciones terapéuticas de cannabis y sus derivados, como agonistas cannabinoides, los efectos analgésico y antiespástico. El dolor refractario que caracteriza la esclerosis múltiple es de naturaleza espástica. En diferentes modelos de esclerosis múltiple se ha observado que la espasticidad estaría controlada por el sistema cannabinoide endógeno. En este sentido, la activación de los receptores CB1 por parte de cannabis y sus derivados podría tener un efecto

beneficioso en la inhibición de la espasticidad. La sinergia analgésica dada por la inhibición de la transmisión del impulso nervioso y el efecto antiespástico que involucra a cannabis y sus derivados en este cuadro, permite que el efecto analgésico neto sea muy efectivo<sup>15</sup>. Sin embargo, otros autores presentan resultados contradictorios.

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con grupos paralelos y controlado con placebo, se estudió la efectividad y seguridad del uso de THC en la esclerosis múltiple progresiva en 27 centros del Reino Unido. Los voluntarios fueron adultos entre 18-65 años con esclerosis múltiple primaria y secundaria y con un año de progresión de la enfermedad y una puntuación basal de 4,0-6,5 en la Escala Expandida de Estatus de Discapacidad.

La intervención de 28 mg/día con THC o placebo no fue suficiente para promover efectos significativamente diferentes entre ambos grupos. Si bien no se observaron problemas de seguridad, algunos efectos indeseados afectaron el cumplimiento del tratamiento. Los autores destacan que el tratamiento tampoco resultó en una relación costo-efectividad favorable. Las limitaciones que presentan la mayoría de los estudios que evalúan el efecto analgésico de cannabis son las diferentes dosis y formas farmacéuticas utilizadas, la falta de ensayos comparativos para las distintas formulaciones y vías de administración, el reducido tamaño de muestra, y el sesgo de la selección de pacientes.

## **2.5 Factores del consumidor**

En casi todas las drogas, es común que los efectos varíen con el individuo. La administración de la misma dosis/kilo en diferentes pacientes origina

concentraciones sanguíneas diferentes y esto es debido al polimorfismo de los genes que codifican los enzimas que intervienen en los fenómenos de absorción, metabolismo y eliminación, pero también en las reacciones mediadas por el receptor puede existir una influencia sobre los diversos grados de refuerzo y euforia.

Existen factores genéticos de tolerancia a ciertas drogas que pueden ser origen de mayor facilidad para tener una adicción. Es conocido el hecho que los hijos de alcohólicos tienen mayor probabilidad serlo a su vez, incluso aunque sean adoptados al nacer por padres no alcohólicos, así como que hay mayor concordancia entre gemelos idénticos a la hora de tener adicciones y este hecho junto a que se observa que el abuso de alcohol y otras sustancias se produce en las mismas familias. Hijos de alcohólicos presentan menor sensibilidad al alcohol y se comprueba mediante estudios que los individuos que son más tolerantes al alcohol tienen más probabilidades, al cabo de los años, de acabar siendo alcohólicos que los no tolerantes; y de hecho hay bastante menor tolerancia en los hijos de los que no toman.

Como se señaló con anterioridad, la tolerancia innata hace más vulnerable al individuo, pero hay deficiencias metabólicas que son un factor protector. Hay una mutación frecuente en el gen ALDH2 que es el que codifica la producción de la deshidrogenasa de aldehído, dicho enzima es el responsable de transformar el acetaldehído, proveniente de la deshidrogenación del etanol, en ácido acético. Este alelo es de gran prevalencia en poblaciones asiáticas y tiene como consecuencia la superproducción de acetaldehído al consumir alcohol.

A los individuos heterocigotos les produce hiperemia o congestión fatal que les resulta altamente desagradable; pero ningún homocigoto ha sido identificado como alcohólico. Esto se puede aplicar para otras drogas, las personas que tengan deficiencias en los genes responsables del metabolismo de una droga en concreto es mucho menos probable que lleguen a desarrollar dependencia.

Los trastornos psiquiátricos son otra variable del hospedador. Las personas con timidez, ansiedad, depresión e insomnio pueden, en un momento dado, sentir alivio al consumir sustancias, lo cual les hace repetir la experiencia. Pero estos beneficios son transitorios y el uso continuado de la sustancia puede generar tolerancia y adicción compulsiva. Por lo que se concluye que el uso de sustancias de abuso puede producir más síntomas psiquiátricos que los que alivian.

Por último, resaltar otro factor del individuo, las situaciones personales de la vida como separación, pérdida, duelo: También creencias de tipo filosófico o religioso, el escaso desarrollo de habilidades sociales, interpersonales y la dificultad para resistir las presiones de los grupos de amigos para consumir drogas.

### **2.5.1 Factores ambientales**

El inicio y la persistencia en el consumo de sustancias ilícitas, se cree que depende en buena medida de normas sociales y presión de los compañeros. Las drogas se toman en grupo y los pensamientos, ropa, actitud y el consumo mismo se tornan como íconos de rebeldía frente a la autoridad.

Otro factor ambiental es la translocación de valores, el traficante aparece como una persona que ha logrado el éxito, tiene dinero y es admirado; los

consumidores pueden ser artistas e incluso deportistas que los jóvenes intentan emular. La falta de oportunidades para lograr divertirse de otra forma, donde paliar el aburrimiento, donde disipar energías y tener la mente ocupada en actividades creativas que proporcionen placer diversión o ingresos es un tercer factor de riesgo ambiental.

Estos factores tienen importancia en los núcleos poblacionales con niveles educativos bajos y escasas oportunidades de empleo, lo cual nos indica que los factores socioeconómicos, políticos y legales también influyen. Se destacan las normas de publicidad sobre alcohol y tabaco y los mensajes subliminales que los anuncios conllevan para inducir al consumo.

### **2.5.2 Influencia de la comunidad y familia**

Como se vio en el primer capítulo, la adolescencia es una etapa llena de indefiniciones que caminan hacia su resolución, durante este lapso de tiempo se afirma la identidad y autonomía del individuo. En la construcción de la personalidad y el Yo adquiere gran importancia la comunidad en donde vive y la familia en la que crece, pues ambas van a proporcionarle, modelos e instrumentos para llevar a cabo el proceso.

Es, así pues, que la comunidad y la familia pueden llegar a ser factores de protección o de riesgo y podrían ser impulsoras del consumo de sustancias y de otros comportamientos de riesgo. No necesariamente el estar inmerso en un ambiente que proporcione factores de protección va a explicar por sí solo el consumo, pues este es multifactorial.

Estudios recientes validan el supuesto que el consumo de drogas por parte de los padres, pueden tanto promover la protección como inducir el riesgo de consumo en los hijos<sup>19</sup>. Para validar dicha información, se preguntó al estudiante sobre el consumo de drogas por parte de los miembros de su familia y de aquellas personas que habitan bajo su mismo techo, tengan o no algún grado de consanguinidad. Mediante estas preguntas se pudo determinar una considerable disminución en el consumo de sustancias psicoactivas dentro del seno del hogar, básicamente en los padres y otros miembros, en relación con la encuesta del 2009.

**Tabla 2.**

***Conductas en el ámbito de familiar según encuestas del IAFA 2009-2012***

CONDUCTA	PADRE/MADRE		OTROS FAMILIARES	
	2009	2012	2009	2012
Fumar tabaco	17,0	12,8	17,2	11,3
Beber en exceso	8,3	5,6	11,3	6,4
Fumar marihuana	1,2	0,8	5,7	5,0

**Fuente:** Encuestas del IAFA, 2009-2012.

Además, se comparó a los estudiantes que consumieron tabaco, alcohol o marihuana (de forma aislada o conjunta) en el último año, con los abstemios, estableciendo los porcentajes de ambos respetos a la utilización de dichas drogas por parte de su padre o madre. Los resultados indican que la probabilidad que un joven mencione que sus padres usan alguna de las tres drogas es significativamente

mayor entre aquellos estudiantes que dijeron haber consumido alguna de ellas en los últimos 12 meses:

**Tabla 3.**

***Conductas en el ámbito de familiar según encuestas del IAFA 2009-2012 de estudiantes consumidores y abstemios***

CONDUCTAS		ESTUDIANTES CONSUMIDORES	ETUDIANTES ABSTEMIOS
Padres fuman marihuana	4,0	0,4	
Padres toman en exceso	8,5	3,9	
Padres fuman tabaco	23,7	10,8	

**Fuente:** Encuesta del IAFA, 2009-2012.

## **2.6 Concepto de factores de riesgo**

Según la OMS<sup>20</sup> un factor de riesgo es:

Cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene.

De lo anterior se deduce que los factores de riesgo corresponden a la vulnerabilidad de un individuo de presentar cierto número de características de tipo genético, ambiental, biológico, psicosocial, que actuando individualmente o entre sí desencadenan la presencia de una enfermedad, padecimiento o situación. Es decir, es todo aquello que aumenta la probabilidad de consecuencias adversas. En este sentido el riesgo constituye una medida de probabilidad estadística de que en un futuro se produzca un acontecimiento por lo general no deseado.

El término de riesgo implica que la presencia de una característica o factor aumenta la probabilidad de consecuencias adversas.

## **2.7 Factores protectores**

El manual MOSSAVI citado por Buitrago y Padilla<sup>21</sup> afirma que los factores protectores “son aquellas situaciones, condiciones y circunstancias de los cuales se sabe que inhiben (hacen menos probable) la respuesta violenta”.

Así mismo refiere que estas condiciones, situaciones o circunstancias que pueden proteger a las personas se agrupan en las siguientes categorías:

**Vínculos Afectivos:** Sólidas conexiones basadas en la afectividad que brindan sensación de reconocimiento, valor y amor, así como soporte emocional.

**Competencias y Destrezas:** Habilidad individual ejercitada, la cual permite a las personas reconocer el riesgo, evitarlo, contrarrestarlo y manejar el conflicto o la tensión de manera pacífica, o enfrentar la respuesta violenta, minimizando sus efectos destructores.

**Recursos Institucionales:** Conjunto de instituciones y herramientas externas a la persona -privadas o públicas- que tienen como rol prevenir, detectar, atender y solucionar los problemas de maltrato y violencia, en sus diferentes espacios y tipos, así como las redes de apoyo que ellas conforman intencional o espontáneamente<sup>21</sup>.

Por otro lado, se tienen las creencias y valores como parte de los factores protectores, el primero se define como certezas que construye la persona, sin bases demostrativas, las cuales rigen su comportamiento personal, grupal o colectivo. Ejemplo: creencias religiosas. Por su parte, los valores son criterios de vida, relación y convivencia, de carácter universal, que producen siempre un beneficio a quien los vive, a su entorno, a la comunidad y la sociedad en general. Los factores de protección son “aquellos atributos individuales, condición situacional, ambiente o contexto que reduce la probabilidad de ocurrencia de un comportamiento desviado”<sup>21</sup>.

Los factores de protección están referidos a las áreas individual, relacional y social, de este modo un buen nivel de autoestima, un adecuado autocontrol emocional, la cohesión y comunicación familiar, el apego a un grupo de referencia positivo, actúan como factores de protección.

En este sentido los factores protectores actúan como procesos, mecanismos o elementos moderadores del riesgo, así pues, este tipo de factores estarían presentes en la base de la resiliencia. La resiliencia es el resultado de una interacción entre el individuo y su ambiente. Es importante destacar que la conducta

resiliente no es estable en el tiempo, ni tampoco lo es a través de los contextos sociales o culturales.

Las bases de la resiliencia son tanto constitucionales como ambientales y el grado en que este comportamiento se manifiesta está sujeto a la edad, el contexto y a otras variables como el sexo<sup>21</sup>.

Es necesario señalar que el concepto de resiliencia se sustenta en la comprensión de las diferencias individuales que existen entre las personas, como también, en el cómo dichas diferencias entran en interacciones igualmente distintas, dependiendo de diversos factores<sup>21</sup>.

En la base de la resiliencia, existen ciertos procesos o mecanismos amortiguadores o moderadores del estrés que contrarrestan el riesgo. Masten y Garmeiz y citado por Buitrago y Padilla<sup>21</sup> agruparon las siguientes variables que, según sus observaciones, operarían como factores protectores:

- Rasgos de personalidad tales como autonomía, autoestima y orientación social positiva;
- Cohesión familiar, calidez y ausencia de graves conflictos;
- Disponibilidad de sistemas de apoyo externo que refuercen y alienten los esfuerzos<sup>21</sup>

En su definición de resiliencia se distingue dos componentes: la resistencia frente a la destrucción, esto es, la capacidad de proteger la propia integridad bajo presión; por otra parte, más allá de la resistencia, la capacidad para construir un conductismo vital positivo pese a circunstancias difíciles.

Este concepto se entrelaza con términos tales como los de vulnerabilidad, riesgo y mecanismos protectores, entre otros, ha caracterizado a la resiliencia como un conjunto de procesos sociales e intrapsíquicos que posibilitan tener una vida “sana” viviendo en un medio “insano”<sup>21</sup>.

En este mismo sentido, se establecen los siguientes factores de protección personal y social:

### **Factores personales**

#### **▪ Características temperamentales:**

Mayor tendencia al acercamiento.

Humor más positivo.

Ritmicidad biológica estable (control de esfínteres, patrones de sueño y alimentación).

#### **▪ Características cognitivas y afectivas**

Mayor empatía.

Mayor autoestima.

Mayor incentivación al logro.

Mayor sentimiento de autosuficiencia.

Menor tendencia a sentimientos de desesperanza.

Mayor autonomía e independencia.

Mayor actividad dirigida a la resolución de problemas, mejor manejo económico,  
Menor tendencia a la evitación de los problemas

Menor tendencia al fatalismo en situaciones difíciles.

**Factores sociales:**

- Ambiente cálido.
- Existencia de madres o sustitutas apoyadoras.
- Comunicación abierta al interior de la familia.
- Estructura familiar sin disfunciones importantes.
- Padres estimuladores.
- Buenas relaciones con los pares.
- Mayor apoyo social (emocional, material, informativo, entrega de valores)<sup>21</sup>

De lo anterior se deduce que los factores protectores se dividen en factores personales, en los que se distinguen características ligadas al temperamento, particularidades cognitivas y afectivas; factores familiares tales como el ambiente familiar cálido y sin discordias, padres estimuladores, estructura familiar sin disfuncionalidades principales y factores socioculturales, entre otros, así hace una clasificación de estos de la siguiente manera:

**Factores protectores generales:**

- Buena adaptación al medio como alto nivel de tolerancia o alto nivel de necesidades básicas satisfechas

- Riqueza afectiva
- Comportamiento social apropiado
- Buen nivel de integración social
- Adecuada expresión verbal
- Altos niveles de seguridad

**Factores individuales:**

- Buen nivel de asertividad
- Buena tolerancia a la frustración
- Buen nivel de escolaridad
- Ausencia o buen manejo de situaciones de ansiedad o depresión
- Buen nivel de identidad
- Sentido de pertenencia al grupo familiar
- Adecuado nivel de autonomía y capacidad de resolución de problemas

**Factores asociados a la estructura familiar:**

- Presencia de figuras de autoridad
- Predominio de formas de comunicación asertiva
- Ausencia de consumo de sustancias psicoactivas
- Adecuada participación en la crianza de los hijos

- Presencia de metas a nivel personal y familiar
- Flexibilidad en el manejo del conflicto

#### **Factores protectores asociados a la organización social:**

- Alto nivel de escolaridad
- Sentido de pertenencia y arraigo del grupo familiar
- Actitudes y valores sociales positivos
- Buen nivel de interacción social
- Aceptable nivel de alternativas recreativas<sup>21</sup>.

De acuerdo con lo anterior, los factores de protección sirven como escudos para favorecer el desarrollo de los seres humanos, es decir que las actuales tendencias en prevención, van orientadas hacia la promoción de factores de protección, no quedándose en solo la identificación de los factores de riesgo, sino que se actúa en la construcción de alternativas hacia procesos protectores que contribuyan a la reducción de conflictos de comportamiento, asimismo, como la afectación que se produce en la calidad de vida.

### **2.8 Calidad de vida**

La calidad de vida es una definición imprecisa y la mayoría de las investigaciones que han trabajado en la construcción del concepto, están de acuerdo en que no existe una teoría única que defina y explica el fenómeno. El término calidad de vida pertenece a un nivel ideológico, no tiene sentido si no es en relación con un sistema de valores, y los términos que le han precedido en su

genealogía ideológica remite a una evaluación de la experiencia que de su propia vida que tienen los sujetos. Según Mertens 1994 citado por Espinoza, Guerrero, y Sequeira<sup>22</sup> definen el término de calidad de vida como: “concepto que se entiende como una combinación optima de factores psicológicos, efectivos, de salud, económicos, políticos, culturales y ambientales”<sup>22</sup>. También la Organización Mundial de la Salud (en adelante OMS) citado por Espinoza et al.<sup>22</sup> define el término de calidad de vida como “percepción personal de un individuo de su situación en la vida, dentro del contexto cultural y de valores en que vive, y en relación con sus objetivos, expectativas, valores e intereses”.

Entonces referirse a la calidad de vida es hablar del equilibrio entre expectativas, esperanzas, sueños y realidades conseguidas, una buena calidad de vida se expresa habitualmente en los términos de satisfacción y la capacidad para afrontar los aconteceres vitales a fin de conseguir una buena adaptación en la sociedad.

### **Concepto**

Como se ha venido exponiendo, el concepto de calidad de vida a lo largo de la historia ha sido evaluado de forma muy diversa, ya sea relacionado con el uso común de la sociedad como la amplitud de modelos teóricos como de orientaciones académicas.

Para Henao y Gil (2009) citado por Dittel y Cordero<sup>23</sup> el constructo de calidad de vida es posible presentarlo como un proceso global holístico, con significación abstracta, de esencia subjetiva y que va a implicar distintos aspectos de la vida de

cada persona. De tal manera que tanto el estudio de la vida diaria del individuo, así como la propia percepción de la persona acerca de su vida resultan indispensables para la construcción del término.

González (2002) citado por Dittel y Cordero<sup>23</sup> plantea la necesidad de conjugar lo social cultural y lo individual personal, partiendo de la calidad de las condiciones de vida y estilo de la vida de los individuos o comunidades. De este modo, se construye un concepto basado en la interacción entre elementos objetivos; que responden a condiciones externas como lo económico, sociopolítico, cultural y ambiental, que van a facilitar u obstaculizar el desarrollo de la persona; y elementos subjetivos, que responden a la valoración que el individuo realiza de su propia vida siendo el bienestar psicológico el eje de evaluación.

Ahora bien, en el abordaje de la calidad de vida, los indicadores objetivos van a hacer necesarios por lo que requiere de un componente inherente a distinguir como se expresan los valores sociales en las personas y que tan importantes resultan para las mismas<sup>23</sup>.

Desde lo subjetivo el nivel de satisfacción unido a la esfera emocional determina el bienestar psicológico donde este vendrá dado por la satisfacción con la vida como con la presencia de efectos placenteros. Las apreciaciones que hacen las personas acerca de su satisfacción con la vida pueden darse en diversas áreas de la vida, de ahí la importancia de la evaluación global y no solo de un área en específico, aunque el constructo de la calidad de vida cuente con un carácter multidimensional<sup>23</sup>.

De todo lo anterior, se sintetizan algunos aspectos clave que precisan en la construcción de la conceptualización de calidad de vida, entre ellos:

La calidad de vida es un concepto multidimensional y generalmente se considera que comprende componentes objetivos como subjetivos. Generalmente se está de acuerdo en que la calidad de vida comprende un número diverso de ámbitos de la vida, aunque exista todavía alguna discrepancia acerca del número real y las características de tales ámbitos.

La calidad de vida debe reflejar las normas culturales de bienestar objetivo.

Dentro de la dimensión subjetiva, las personas otorgan un peso diferente a los distintos ámbitos de su vida. Es decir, algunos ámbitos son considerados más importantes para algunos individuos que para otros.

Cualquier definición de calidad de vida debe ser aplicable por igual a todas las personas, cualesquiera que sean sus circunstancias vitales<sup>23</sup>.

Acerca de la multidimensionalidad se presenta la dificultad de cierta concreción sobre las dimensiones que deben evaluarse y se llegan a enmarcar en aquellos aspectos que los autores de las investigaciones consideren relevantes para sus objetivos entorno a la disciplina en la que se desarrolló el estudio. De ahí que la literatura ofrece un listado de componentes de calidad de vida, entre ellos: calidad de vida de medio ambiente, entorno residencial, valores, relaciones y apoyo social, relaciones familiares, situación laboral, situación económica, salud, estado

emocional, religión, espiritualidad, ocio, cultura, entre otros además de las diversas subdivisiones que se puede ampliar en cada uno.

En el área de la salud mental la calidad de vida resulta un concepto directamente asociado a perspectivas que se dirigen a mejorar las condiciones de vida de los individuos con trastornos psicológicos. En esta dirección se toman en cuenta las necesidades individuales siendo la evaluación de la experiencia subjetiva una base importante de la evaluación.

Inicialmente los estudios enfatizaron la valoración de las consecuencias de los distintos tratamientos sobre la funcionalidad en ámbitos sociales y emocionales de las personas en su vida cotidiana, por lo que se evaluaban diversas áreas como las relaciones interpersonales, la integración social, y las posibilidades de autodeterminación. Así mismo, se presentaron estudios que iban dirigidos al estudio de los efectos de los fármacos sobre la calidad de vida de los sujetos y otros a examinar el grado de satisfacción del individuo respecto a la atención recibida en los servicios de salud<sup>24</sup>.

En este mismo sentido, para el presente estudio se toma la conceptualización alrededor del constructo que brinda el modelo de calidad de vida de la OMS, tomando en cuenta que dicha organización define la calidad de vida como la percepción del individuo sobre su posición en la vida dentro del contexto cultural y sistema de valores en el que vive y respecto a sus objetivos, expectativas, estándares e intereses<sup>24</sup>.

### **Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS)**

Desde su incorporación como una medida del estado de salud de las personas, ha sido uno de los conceptos que en el campo de la salud más se ha utilizado de manera indistinta al de calidad de vida, siendo muy pocos los autores que hacen una distinción con el término calidad de vida general (CV). Frecuentemente la calidad de vida relacionada con la salud (en adelante CVRS) es usada indistintamente como estado de salud, estado funcional, calidad de vida o evaluación de necesidades<sup>25</sup>.

Para algunos autores, la CVRS es frecuentemente identificada como una parte de la calidad de vida general, mientras que otros sugieren que su uso es a menudo intercambiable con el de CV, asumiendo así que ambos constructos estarían evaluando similares dimensiones<sup>25</sup>.

Pese a esta discrepancia, la gran mayoría de los autores sugieren que la CV debe ser diferenciada de la CVRS debido a que el término es utilizado en el campo de la medicina en su interés por evaluar la calidad de los cambios como resultado de intervenciones médicas (Guyat, Feeny, Patrick, 1993 y Haas, 1999, citados por Urzúa<sup>25</sup>) porque debe limitarse a la experiencia que el paciente tiene de su enfermedad (Haas, 1999 citado por Urzúa, 2008), porque caracterizan la experiencia del paciente resultado de los cuidados médicos (Wilson y Cleary 1995; citados por Urzúa, 2008 ) o para establecer el impacto de la enfermedad en la vida diaria (Nanda y Andresen, 1998, citados por Urzúa<sup>25</sup>), es decir, es una medición de salud desde la perspectiva de los pacientes. Otros investigadores han sugerido que la CVRS debería enfocarse en características tales como ingreso, libertad y calidad del medioambiente ya que estos indicadores están fuera de la esfera de lo que se

entiende por resultados médicos, y podrían ser vinculados con mayor facilidad a estos que otros indicadores propuestos por las ciencias sociales tales como la felicidad, la satisfacción con la vida o el bienestar subjetivo (Beckie y Hayduk, 1997; Guyat et al, 1993; citados por Urzúa<sup>25</sup>).

Para Ebrahim (1995) citado por Urzúa<sup>25</sup> en la práctica la CVRS es difícil de utilizar, debido a la multiplicidad de formas diferentes en que una persona puede afrontar o adaptarse a una enfermedad.

## **2.9 Abordaje terapéutico del cannabis medicinal**

Algunas de las condiciones clínicas con síntomas que pueden aliviarse con tratamiento con marihuana u otros cannabinoides, son las siguientes:

### **Glaucoma**

La evidencia temprana de los beneficios de la marihuana en pacientes con glaucoma (una enfermedad asociada con el aumento de la presión en el ojo) puede ser consistente con su capacidad para lograr una disminución transitoria de la presión intraocular, pero otros tratamientos estándar actualmente son más efectivos. Se demostró que el THC, el cannabinoide y la nabilona (un cannabinoide sintético similar al THC), pero no el cannabidiol, reducen la presión intraocular en conejos. Se necesita más investigación para establecer si las moléculas que modulan el sistema endocannabinoide pueden no solo reducir la presión intraocular sino también proporcionar un beneficio neuroprotector en pacientes con glaucoma.<sup>87</sup>

## Náuseas

El tratamiento de las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia fue uno de los primeros usos médicos del THC y otros cannabinoides. El THC es un agente antiemético efectivo en pacientes que reciben quimioterapia, pero los pacientes a menudo afirman que la marihuana es más efectiva para suprimir las náuseas. Otros compuestos no identificados de la marihuana pueden potenciar el efecto del THC (como parece ser el caso del THC y el cannabidiol, que actúan a través de diferentes mecanismos antieméticos). Paradójicamente, se ha informado un aumento de los vómitos (hiperémesis) con el consumo repetido de marihuana<sup>87</sup>.

## Síndrome de anorexia y emaciación asociado al sida

Los informes han indicado que el cannabis fumado o ingerido mejora el apetito y conduce al aumento de peso y mejora el estado de ánimo y la calidad de vida entre los pacientes con SIDA. Sin embargo, no existe evidencia rigurosa o a largo plazo de un efecto sostenido del cannabis sobre la morbilidad y mortalidad relacionadas con el SIDA, con un perfil de seguridad aceptable, que justifique su incorporación a la práctica clínica actual para pacientes que están recibiendo terapia antirretroviral efectiva. Los datos de los pocos estudios que han explorado el valor terapéutico potencial de los cannabinoides para esta población de pacientes no son concluyentes.<sup>87</sup>

## Dolor crónico

La marihuana se ha utilizado para aliviar el dolor durante siglos. Los estudios han demostrado que los cannabinoides que actúan a través de los receptores CB1 centrales, y posiblemente de los receptores CB1 y CB2 periféricos, juegan un papel importante en el modelado de las respuestas nociceptivas en varios modelos de dolor. Estos hallazgos son consistentes con los informes de que la marihuana puede ser eficaz para mejorar el dolor neuropático,<sup>87</sup> incluso a niveles muy bajos de THC (1,29 %). Tanto la marihuana como el dronabinol, una formulación farmacéutica de THC, disminuyen el dolor, pero el dronabinol puede conducir a reducciones más duraderas en la sensibilidad al dolor y calificaciones más bajas de efectos gratificantes.

## Inflamación

Los cannabinoides (p. ej., THC y cannabidiol) tienen importantes efectos antiinflamatorios debido a su capacidad para inducir la apoptosis, inhibir la proliferación celular y suprimir la producción de citoquinas. El cannabidiol ha atraído un interés particular como agente antiinflamatorio debido a su falta de efectos psicoactivos. Los modelos animales han demostrado que el cannabidiol es un candidato prometedor para el tratamiento de la artritis reumatoide y para enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal (p. ej., colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn).<sup>87</sup>

## Esclerosis múltiple

Nabiximols (Sativex, GW Pharmaceuticals), un aerosol bucal que administra una mezcla de THC y cannabidiol, parece ser un tratamiento eficaz para el dolor neuropático, los trastornos del sueño y la espasticidad en pacientes con esclerosis múltiple. Sativex está disponible en el Reino Unido, Canadá y varios otros países<sup>87</sup> y actualmente se está revisando en ensayos de fase 3 en los Estados Unidos para obtener la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos.

## Epilepsia

En una pequeña encuesta reciente de padres que usan marihuana con un alto contenido de cannabidiol para tratar ataques epilépticos en sus hijos, el 11 % (2 familias de las 19 que cumplieron con los criterios de inclusión) informaron estar completamente libres de ataques, el 42 % (8 familias ) informaron una reducción de más del 80 % en la frecuencia de las convulsiones, y el 32 % (6 familias) informaron una reducción del 25 al 60 % en la frecuencia de las convulsiones. Aunque dichos informes son prometedores, no hay suficientes datos disponibles sobre seguridad y eficacia sobre el uso de productos botánicos de cannabis para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, cada vez hay más pruebas del papel del cannabidiol como agente antiepiléptico en modelos animales.<sup>87</sup>

### 2.9.1 Esclerosis múltiple

Varias revisiones sistemáticas (en adelante RS) incluidas abordan el manejo de varios síntomas asociados a la esclerosis múltiple (en adelante EM), incluidos el dolor, la espasticidad, la disfunción vesical y el temblor<sup>26</sup>.

El mayor número de RS evaluó el efecto del cannabis medicinal en el dolor relacionado con la EM. Cuando se compararon los cannabinoides en general con el placebo, los autores de dos RS afirmaron una conclusión "probablemente beneficiosa" y "poco clara", respectivamente. Para esta indicación hubo cuatro presentaciones diferentes de cannabis: spray de cannabis oromucosal, extracto de cannabis oral, cannabis fumado y dronabinol, todas las cuales se compararon con placebo. Dos RS afirmaron conclusiones "probablemente beneficiosas" y "poco claras" para el spray de cannabis oromucoso. El extracto de cannabis oral se evaluó en una RS y los autores concluyeron un efecto "beneficioso". Dos RS arrojaron una conclusión "poco clara" para el cannabis fumado. Finalmente, en tres RS donde la presentación fue dronabinol los autores concluyeron una conclusión "probablemente beneficiosa". Solo una RS evaluó la eficacia de Nabilona más Gabapentina frente a un control activo (Gabapentina sola), la conclusión fue "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>.

Al investigar la espasticidad, los cannabinoides se compararon con placebo en tres RS. Los autores de dos RS informaron una conclusión "probablemente beneficiosa" y una conclusión "poco clara". Además, se compararon tres vías de administración con placebo. El extracto de cannabis oral que contenía THC/CBD se

examinó en tres RS. Los resultados de dos RS se informaron como "probablemente beneficiosos" , y en uno la conclusión fue "poco clara". El aerosol oromucosal de cannabis que contenía THC/CBD se estudió en dos RS, que informaron conclusiones "probablemente beneficiosas" . El cannabis fumado se evaluó en tres RS, obteniendo un resultado "poco claro" y conclusiones "probablemente beneficiosas" . Finalmente, una RS comparó THC-CBD (incluyendo presentaciones orales y oromucosas) con THC solo (tres ECA), sus resultados se informaron como "poco claros"<sup>26</sup>.

En relación con la disfunción vesical, una RS comparó cannabis y placebo; Los autores concluyeron que el cannabis es "probablemente beneficioso"<sup>27</sup>. Se compararon presentaciones específicas de cannabis con placebo. Una RS evaluó el spray oromucosal de cannabis, que se informó como "probablemente beneficioso" <sup>28</sup>. En otra RS se evaluó el extracto de cannabis oral en dos formulaciones diferentes: formas que contienen THC y CBD con datos de cinco ECA, y formas que contienen THC solo con datos de dos ECA. La conclusión de ambas comparaciones fue "ningún efecto"<sup>28</sup>.

Finalmente, una RS centrada en el efecto del cannabis sobre el temblor comparó dos formulaciones que contenían THC y CBD con placebo. Una formulación era extracto de cannabis oral (tres ECA) y la otra era spray de cannabis bucal (dos ECA). Para ambas comparaciones, la conclusión fue "sin efecto"<sup>28</sup>.

### 2.9.2 Uso terapéutico en pacientes oncológicos

En pacientes con cáncer, el síntoma más frecuente estudiado fue la emesis inducida por quimioterapia, se realizaron comparaciones con placebo y con controles activos.

Cuatro RS compararon cannabinoides con placebo<sup>26</sup>. Todos estos SR establecieron una conclusión "probablemente beneficiosa". Una RS realizó una comparación más específica de Dronabinol versus placebo, su conclusión fue declarada como "poco clara"<sup>29</sup>.

En cuanto al dolor oncológico, una RS comparó Benzopiranoperidina oral, THC oral y análogo nitrogenado sintético del THC con placebo. Para la Benzopiranoperidina, la conclusión de los autores fue "sin efecto". Para el THC oral, los autores concluyeron como "probablemente beneficioso". Para el análogo de nitrógeno sintético del THC, la conclusión se informó como "probablemente dañina"<sup>26</sup>.

Esta RS también comparó los efectos de los cannabinoides frente a la codeína. En dos estudios, un ECA para la Benzopiranoperidina y un ECA para el THC oral, los autores concluyeron que "no hubo efecto" en ambas comparaciones. Con respecto al análogo de nitrógeno sintético del THC según los datos de un ECA, la conclusión se informó como "probablemente dañina". Además, el análogo nitrogenado sintético del THC se comparó con el secobarbital en un ECA; la conclusión se declaró como "probablemente dañina"<sup>26</sup>. Para el dolor

oncológico refractario, una RS concluyó como “probablemente beneficiosa” al comparar spray de cannabis oromucoso con placebo<sup>26</sup>.

Finalmente, dos RS evaluaron spray de cannabis oromucoso *versus* placebo para el manejo del dolor neuropático inducido por quimioterapia. Estas RS con datos de un ECA concluyeron como "poco claras" y "sin efecto"<sup>26</sup>.

### **2.9.3 Uso terapéutico en pacientes con epilepsia**

Alrededor de un tercio de los pacientes epilépticos no responden bien a los fármacos antiepilépticos convencionales<sup>30</sup>. Además, hay muchos efectos secundarios asociados con ellos, como la osteomalacia y la anemia. Esto exige la necesidad de un fármaco antiepiléptico en el mercado con mayor eficacia y menores efectos adversos. Durante siglos, la población en general considera que el CBD tiene propiedades anticonvulsivas. Sin embargo, estas sustancias no pudieron encontrar un lugar en el régimen de prescripción actual para tratar las convulsiones debido a dos razones principales. En primer lugar, no se ha realizado un número suficiente de ensayos que puedan probar su eficacia en el tratamiento o la prevención de episodios convulsivos. En segundo lugar, existen preocupaciones sobre su seguridad a largo plazo.

Los endocannabinoides (cannabinoides sintetizados normalmente dentro del sistema nervioso central (SNC) tienen un papel en la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios en el SNC, por lo tanto, previenen las convulsiones<sup>31</sup>. Actúan sobre los receptores CB1 y CB2, y los primeros se expresan en las neuronas centrales y periféricas, mientras que los segundos se expresan

principalmente en las células inmunitarias, pero también se encuentran en las células cerebrales<sup>32</sup>. La antigua idea de que los receptores CB1 son los únicos implicados en la regulación de la actividad neuronal ha sido cuestionada por un estudio experimental reciente en ratas, que concluyó que la pérdida de ambos tipos de receptores dará lugar a una forma espontánea y más grave de convulsiones que la pérdida de Receptores CB1 solos<sup>33</sup>. Esto formula que el desarrollo de fármacos potenciales que mejoren la actividad de estos receptores podría usarse como un medio terapéutico para los trastornos convulsivos. El cannabis se extrae de la planta Cannabis Sativa, que tiene más THC que CBD. El THC es psicoactivo, mientras que el CBD tiene poca o ninguna psico actividad. Además, el CBD tiene más propiedades antiepilépticas, lo que llama la atención sobre los preparados con más proporción de CBD a THC<sup>34</sup>. Podría haber efectos adversos menores con el CBD porque el CBD tiene una actividad débil en los receptores CB1 y CB2. En cambio, el CBD funciona mediante otros mecanismos, como los canales de cationes de potencial receptor transitorio (TRP), lo que resulta en una disminución en la liberación presináptica de glutamato<sup>34</sup>.

En 1977, en un experimento realizado en ratas, se postuló que los efectos anticonvulsivos del CBD podían compararse con los de la fenitoína, y los efectos protectores para disminuir las recaídas eran comparables al fenobarbital. El análisis a corto plazo también ha demostrado que el CBD es un fármaco seguro en humanos sin actividad psicotrópica, sin cambios en el examen clínico y de laboratorio, y sin efectos en el EEG y el ECG. Además, tener una vida media larga (30 horas cuando se administra por vía intravenosa y 23 horas cuando se administra por vía oral)

también será útil para el cumplimiento del paciente<sup>35</sup>.

Aunque se habían realizado estudios sobre el CBD para apreciar sus posibles efectos antiepilépticos, muchos de ellos, hasta 2016, se llevaron a cabo durante un período corto de tres a cuatro meses y no tuvieron suficiente poder estadístico con el tamaño de muestra máximo de 15 pacientes. En 2016 y 2017, Devinsky et al. realizaron ensayos para apreciar los efectos del CBD sobre las convulsiones en pacientes con convulsiones de inicio en la infancia, especialmente con el síndrome de Dravet.

Más de 100 pacientes participantes estaban en sus estudios, observó un buen efecto antiepiléptico del CBD con algunos efectos adversos. La mayoría de ellos fueron de leves a moderados e incluyeron somnolencia, disminución del apetito, fatiga, diarrea y aumento de las convulsiones, lo que mostró que el CBD también podría tener propiedades proconvulsivas<sup>36</sup>. En algunos pacientes, se informaron algunas anomalías en las pruebas de función hepática, que gradualmente volvieron a la normalidad con el uso continuo de CBD<sup>36</sup>. Aún no está claro si el CBD *per se* tiene propiedades anticonvulsivas o potencia los efectos de los medicamentos antiepilépticos tradicionales. Se ha demostrado que el CBD aumenta la concentración de algunos otros fármacos antiepilépticos, especialmente el clobazam, a través de su acción inhibitoria sobre el sistema del citocromo P450<sup>37</sup>

Recientemente, se realizó por primera vez un estudio multicéntrico aleatorizado, controlado y doble ciego para apreciar los efectos potenciales del CBD en el control de las convulsiones en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (un

trastorno convulsivo de inicio en la infancia asociado con encefalopatía que generalmente es multi-resistente a los medicamentos)<sup>38</sup>. Un total de 171 pacientes se dividieron aleatoriamente en un grupo de fármaco o placebo en un patrón 1:1. Hubo una reducción del 43,9 % de las crisis convulsivas en los pacientes del grupo CBD y una reducción del 21,8 % en los pacientes que estaban en el grupo placebo. Además de las convulsiones, la frecuencia de otros tipos de convulsiones también se redujo drásticamente, lo que reflejó un amplio espectro de efectos del CBD en el control de diferentes tipos de convulsiones.

Los efectos adversos más frecuentes (en >10 % de los casos), aunque de gravedad leve a moderada, como somnolencia, diarrea y disminución del apetito, se observaron en el 86 % de los pacientes del grupo de CBD y en el 69 % de los pacientes del grupo de placebo. El efecto adverso más grave relacionado con el tratamiento que ocurrió fue una elevación de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma-glutamilttransferasa) en > 3% casos, pero resueltos por sí solos con la continuación del tratamiento. Se necesitan estudios adicionales sobre los efectos adversos del CBD, ya que la mayoría de los pacientes en los estudios hasta el momento estaban tomando otros antiepilépticos concomitantes, como valproato y clobazam, lo que puede haber confundido los resultados<sup>38</sup>.

En 2017, se llevó a cabo una encuesta nacional australiana sobre el uso de cannabis medicinal para la epilepsia, que incluyó a 976 encuestados (pacientes con epilepsia y/o padres/tutores de pacientes con epilepsia). Mostró que alrededor del 15% de los pacientes usaban cannabis independientemente del conocimiento de su

médico para controlar sus convulsiones multirresistentes y para deshacerse de los efectos adversos asociados con los medicamentos antiepilépticos tradicionales. La mayoría de ellos informaron una mejora en sus convulsiones<sup>39</sup>.

#### **2.9.4 Uso terapéutico en dolor**

Existe una gran cantidad de evidencia en torno al cannabis y los cannabinoides en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Se ha estudiado como un síntoma aislado o en asociación con otras enfermedades (es decir, diabetes *mellitus* o cáncer)<sup>26</sup>.

#### **Dolor crónico**

Dos RS evaluaron cannabis y cannabinoides con placebo. Una RS informó efectos "probablemente dañinos"<sup>26</sup>, y una RS informó efectos "probablemente beneficiosos". Una RS evaluó cannabinoides *versus* codeína, se informó que los resultados eran "probablemente dañinos"<sup>26</sup>. El cannabis vaporizado también se estudió para el alivio del dolor crónico en comparación con el placebo en una RS. Se encontró una conclusión "probablemente beneficiosa" en 21 pacientes involucrados en un estudio no controlado<sup>26</sup>.

Una RS se centró en la comparación de los efectos de los cannabinoides contra el placebo para el dolor crónico, no asociado con el cáncer. Esta revisión incluyó nueve ECA para el cannabis y los cannabinoides, cuatro ECA para el cannabis fumado, siete ECA para el aerosol bucal de cannabis y dos ECA para el dronabinol. Las conclusiones de estas cuatro comparaciones se declararon como "beneficiosas"<sup>26</sup>. Además, se comparó el extracto de cannabis oral con placebo en

una RS, con dos pacientes. Los autores establecieron una conclusión de "ningún efecto"<sup>26</sup>.

Para considerar los efectos del cannabis y los cannabinoides en el dolor neuropático se establecieron cuatro categorías: dolor neuropático en general, dolor neuropático postraumático, neuropatía diabética y dolor neuropático asociado a alodinia.

Con respecto al dolor neuropático en general, tres RS compararon cannabis y cannabinoides versus placebo, las conclusiones se informaron como "beneficiosas", "probablemente beneficiosas" y "poco claras"<sup>26</sup>. Cuando se compararon los cannabinoides con el placebo, se encontraron tres SR, dos SR concluyeron que los cannabinoides eran "probablemente beneficiosos" y uno como "probablemente dañino". Cuando se incluyó solo el cannabis en la comparación, los autores de una RS establecieron una conclusión "probablemente beneficiosa" <sup>26</sup>. Además, el cannabis fumado, el cannabis vaporizado, el aerosol de cannabis bucal y el CT-3 (un análogo del ácido THC-11-oico) se compararon con un placebo, con conclusiones "probablemente beneficiosas" para todas estas comparaciones.

Además, se compararon dos presentaciones diferentes de cannabis con compuestos activos en pacientes con dolor neuropático. Una RS evaluó el extracto de cannabis oral frente a la codeína, los autores de esta RS establecieron una conclusión "probablemente beneficiosa". Dos RS que comparan nabilona con dihidrocodeína establecieron conclusiones consideradas como "sin efecto"<sup>26</sup>.

En relación con las dosis, dos RS compararon dosis bajas vs altas de

cannabis. Las conclusiones iban desde conclusiones "probablemente beneficiosas" hasta conclusiones "sin efecto"<sup>26</sup>. Para el dolor neuropático postraumático, se realizaron tres comparaciones. Una RS evaluó cannabis fumado *versus* placebo (un ECA), la conclusión fue "poco clara"<sup>26</sup>. Otra RS comparó Dronabinol con Difenhidramina, la conclusión fue "sin efecto"<sup>26</sup>. En cuanto a la dosis, una RS comparó dosis bajas vs. altas de cannabis, se concluyó como "poco clara"<sup>26</sup>.

Para la neuropatía diabética, se compararon dos presentaciones de cannabinoides con placebo. Para Nabilone, una RS concluyó como "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>. Para el spray de cannabis, los resultados obtenidos fueron considerados "poco claros" por una RS<sup>26</sup>. Además, una RS comparó dosis altas con dosis bajas de THC vaporizado, los resultados se consideraron "probablemente beneficiosos"<sup>26</sup>.

Finalmente, en pacientes con dolor neuropático asociado a alodinia, una RS comparó spray de cannabis oromucoso con placebo, y concluyó como "probablemente beneficioso"<sup>26</sup>.

### **Dolor agudo**

Los cannabinoides se compararon con placebo en una RS (cinco ECA). La conclusión de los autores fue "poco clara"<sup>26</sup>. Asimismo, se comparó dronabinol y cannabis fumado con placebo en una RS, con la inclusión de dos y un ECA, respectivamente. Los autores calificaron la conclusión como "probablemente beneficiosa" para el dronabinol y "poco clara" para el cannabis fumado<sup>26</sup>. La misma RS, evaluó cannabis fumado frente a Dronabinol; se concluyó como "poco claro"<sup>26</sup>.

La etiología postoperatoria del dolor agudo se evaluó en dos RS, se comparó la intervención de Levonantradol con placebo (dos ECA). Una de estas RS mostró una conclusión "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>, mientras que la otra presentó una conclusión "poco clara"<sup>26</sup>.

Se evaluaron dos tipos de cefaleas en dos RS. Una RS, que incluía datos de un estudio observacional, contrastó cannabis con cannabis no medicinal para pacientes con migraña, obteniendo una conclusión "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>. La otra RS comparó nabilona frente a placebo en pacientes con cefalea por abuso de medicación. La conclusión fue "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>.

### **2.9.5 Uso terapéutico en náuseas y vómito.**

A pesar de la adherencia a las pautas antieméticas de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer para la quimioterapia de riesgo emético alto o moderado, estudios observacionales de cohortes recientes informan que 46% a 57% experimenta náuseas significativas y 9% a 37% experimenta vómitos<sup>40</sup>.

Las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (NVIQ) son provocados por una multitud de receptores de neurotransmisores, incluidos la serotonina, la dopamina, la sustancia P y, potencialmente, el receptor cannabinoide CB1<sup>40</sup>.

La evidencia limitada sugiere que el cannabis medicinal en forma de tetrahidrocannabinol (THC) puede reducir las CINV, y la adición de cannabidiol (CBD) puede mejorar la eficacia y la tolerancia<sup>40</sup>.

Los estudios anteriores que evaluaron el cannabis fumado, el THC oral sintético (Dronabinol) o los medicamentos análogos del THC (Nabilone) mostraron una eficacia limitada, no tuvieron suficiente poder estadístico o no compararon el cannabis con los regímenes antieméticos modernos<sup>40</sup>.

Además, los medicamentos que solo contienen THC pueden tener una variedad de efectos secundarios dependientes de la dosis, que incluyen mareos, sedación, ansiedad y deterioro psicomotor.

Ninguno de estos productos cannabinoides se prescribe de forma rutinaria para la profilaxis de CINV, posiblemente debido a preocupaciones sobre la mala tolerabilidad, la accesibilidad limitada, la evidencia insuficiente percibida para la eficacia y las alternativas efectivas<sup>40</sup>.

Los extractos de cannabis que contienen THC y CBD ofrecen ventajas clave sobre los cannabinoides alternativos. El CBD puede contrarrestar los efectos negativos del THC en el sistema nervioso central y tiene propiedades ansiolíticas inherentes<sup>40</sup>.

Un pequeño ensayo piloto doble ciego aleatorizado de nabiximols, una formulación de THC:CBD de absorción bucal en una proporción de 1:1, para la prevención secundaria de NVIQ demostró actividad, con una mejora en la respuesta completa del 22 % al 71 %, alta aceptabilidad por parte del paciente y efectos secundarios manejables. La adición de THC:CBD oral a los antieméticos estándar se asoció con menos náuseas y vómitos, pero con efectos secundarios adicionales. La mayoría de los participantes prefirieron THC:CBD al placebo. Con

base en estos resultados prometedores, se planea reclutar 170 participantes adicionales para completar la acumulación para el análisis de grupo paralelo definitivo de fase III<sup>40</sup>.

### **2.9.6 Otras condiciones médicas**

Aunado a lo anterior, el uso de cannabis medicinal se ha estudiado en trastornos reumáticos como la artritis reumatoide, la fibromialgia, la enfermedad de Crohn, el dolor crónico de columna y la osteoartritis. Para la artritis reumatoide se comparó spray de cannabis oromucoso frente a placebo en tres RS. Los resultados se informaron como "probablemente dañinos", "poco claros" y "probablemente beneficiosos"<sup>26</sup>.

Para la fibromialgia se realizaron dos comparaciones en cuatro RS<sup>24</sup> con datos de un ECA. Al comparar nabilona versus placebo y nabilona versus amitriptilina, tres RS concluyeron como "probablemente beneficiosas" y una como "poco clara" para la primera comparación y las conclusiones fueron "probablemente beneficiosas" en dos y "sin efecto" en las otras dos RS para la segunda comparación.

En relación con la enfermedad de Crohn, dos RS compararon cannabis fumado con placebo (un ECA), ambos estudios concluyeron esta intervención como "probablemente beneficiosa"<sup>26</sup>. Para el dolor de columna crónico, una RS comparó Nabilone con placebo (un ECA), su conclusión se informó como "poco clara"<sup>26</sup>. Finalmente, para la artrosis de rodilla, el PF-04457845, un inhibidor de la

amida hidrolasa de ácidos grasos-1 (FAAH1), se comparó con placebo en dos RS (un ECA), en ambas RS, los autores afirmaron que no hubo "ningún efecto"<sup>26</sup>.

En pacientes con VIH-SIDA, el cannabis y los cannabinoides se compararon con placebo para los síntomas generales en tres RS, las conclusiones fueron "poco claras" en dos y "probablemente beneficiosas" en una<sup>26</sup>. Para el dolor neuropático relacionado con el VIH, el cannabis fumado se comparó con un placebo en tres RS (dos ECA), las conclusiones fueron "poco claras" en una y "probablemente beneficiosas" en dos<sup>26</sup>. Con respecto al síndrome de emaciación por VIH, se realizaron tres comparaciones diferentes. El cannabis a base de hierbas *versus* los cannabinoides sintéticos se abordó en una RS, la conclusión fue "poco clara"<sup>26</sup>. Dos RS (cinco ECA) compararon Dronabinol con placebo y sus conclusiones se informaron como "poco claras" y "probablemente beneficiosas". Dronabinol también se comparó con Megestrol en una RS (un ECA) y la conclusión fue "sin efecto".

El glaucoma fue otra condición abordada en una RS (un ECA), donde se comparó el spray de cannabis oromucoso con un placebo, la conclusión se informó como "poco clara"<sup>26</sup>.

Finalmente, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se comparó spray de cannabis bucal con placebo para el tratamiento de la disnea en una RS (un ECA), la conclusión fue "sin efecto"<sup>26</sup>.

## **2.6 Efectos negativos del uso del cannabis.**

Cuando la marihuana se fuma, el THC y otros CNBS<sup>41</sup> se absorben

rápidamente a través de los pulmones, produciendo efectos clínicos en máximos 15 minutos. Estos efectos pueden persistir durante varias horas, pero es dosis dependiente. Sin embargo, cuando se ingiere por vía oral, los efectos clínicos pueden iniciarse desde los 15 a 90 minutos, pero tiene una duración superior a las cuatro horas, debido a una absorción continúa desde el intestino delgado, lo anterior por una baja biodisponibilidad debido al metabolismo de primer paso por el hígado, que resulta en una concentración en sangre el 25% de lo que se obtiene si se fuma.

Los efectos cognitivos y psicomotores pueden estar presentes aun 24 horas después de su administración, independientemente de la vía de administración<sup>41</sup>. Los CBNS son altamente solubles en lípidos. Esto conduce a una liberación lenta en el torrente sanguíneo con una dosis única no se elimina por completo hasta por 30 días. Durante la anestesia general, el efecto aditivo de la marihuana y los efectos inhalados potentes puede resultar en una depresión mayor del miocardio. En los pacientes con una historia ilegal de fumar marihuana, también puede resultar en una depresión pronunciada del miocardio, especialmente con aquellos medicamentos que producen taquicardia como ketamina, pancuronio, atropina, y epinefrina<sup>41</sup>.

Los efectos cardiovasculares del consumo de marihuana<sup>41</sup>, varían desde efectos benignos hasta efectos severos. En un estudio ciego, de una serie de pacientes, en donde se compararon los efectos de marihuana con dosis altas y bajas de THC en hombres jóvenes y sanos. Se indujo taquicardia comenzando en el momento de la inhalación, y persistiendo al menos 90 minutos posteriores. El ritmo cardíaco máximo alcanzado fue a los de 30 minutos. El estudio también

encontró una elevación significativa de la presión arterial sistólica y diastólica, así como la presencia de contracciones ventriculares prematuras (CVP) en sujetos que recibieron la dosis más alta.

Estos estudios mostraron una correlación estrecha entre la dosis y la taquicardia y alteraciones cardiovasculares<sup>41</sup>. El estudio de Malit et al. sobre los efectos del THC intravenoso, encontró que la mayoría de los pacientes superaba los 100 latidos por minuto, pero también experimentaron picos intermitentes en la frecuencia cardíaca, con una posible etiología de angustia psicológica<sup>41</sup>. Beaconsfield et al. postularon un mecanismo de estimulación betaadrenérgica para la taquicardia ya que se pudo bloquear la taquicardia con el uso de propranolol<sup>41</sup>. A dosis menores o moderadas de marihuana se produce actividad simpática, reduciendo el parasimpático y produciendo una elevación en la tasa cardíaca, gasto cardíaco y presión arterial<sup>41</sup>.

En dosis altas, el sistema parasimpático tiende a producir bradicardia e hipotensión arterial. Estudios en animales mantienen la hipótesis de que se produce la inhibición simpática, debido al componente bioactivo de los efectos del cannabis en los receptores CB1. El consumo de cannabis estaba relacionado con el desarrollo del aleteo auricular y la fibrilación auricular, mientras que otros estudios han reportado la presencia de bradicardia sinusal y bloqueo auriculo ventricular (BAV). Aronow et al, encontraron al comparar la marihuana con el placebo, que el cannabis causa un aumento en la carboxihemoglobina, que resulta de una mayor demanda de oxígeno al miocardio, produciendo así una inducción en la agregación plaquetaria<sup>41</sup>.

En el estudio de Mittleman et al., en un análisis de más de 3,800 casos de infarto de miocardio reportó que 124 pacientes informaron de su uso en el último año, 37 informaron su uso en 24 horas previas, y nueve pacientes reportaron el uso de marihuana dentro de una hora antes del infarto. Otro estudio mostró en 1913 pacientes adultos infartados, el consumo de marihuana una vez por semana, aumentó el riesgo de muerte 2.5 veces, mientras que el uso más frecuente de la marihuana aumentó el riesgo de morir por accidente cardiovascular cuatro veces mayor<sup>41</sup>.

Dentro de los efectos neurológicos, la marihuana se ha asociado como factor de riesgo para accidente vascular cerebrovascular. Más de 80 casos han sido descritos. Los pacientes que usan crónicamente la marihuana tienen una prevalencia mayor a los accidentes cerebrovasculares tipo isquémico. Es posible que las oscilaciones de la presión arterial y la vasoconstricción cerebral reversible sea el resultado probable de los accidentes vasculares, sin embargo, no hay conclusiones firmes al respecto. No se ha podido demostrar contundentemente por la asociación de otras drogas que se consumen simultáneamente en la mayoría de los pacientes, por lo tanto, no existe una asociación directa<sup>41</sup>.

## **2.10 Consumo del cannabis en la actualidad.**

Cuando se mide en términos de volumen o intensidad de uso en lugar de la prevalencia de consumidores actuales, se pinta una imagen diferente y a menudo pasada por alto del consumo de cannabis. La encuesta de la NSDUH pregunta a los usuarios de cannabis del último mes cuántos días en los últimos 30 han

consumido "marihuana o hachís", lo que permite a los investigadores medir el volumen de uso agregando los días de uso informados o rastreando la cantidad de usuarios que informan el uso en más de 20 días en los últimos 30, denominados usuarios intensivos o "diarios/casi diarios"<sup>42</sup>.

En la actualidad, 22,2 millones de estadounidenses de 12 años de edad y mayores informan que consumen cannabis actualmente (definido como "consumidores en los últimos 30 días")<sup>42</sup>. Como proporción de los usuarios del último mes, los usuarios frecuentes han aumentado de aproximadamente uno de cada nueve en 1992 a más de uno de cada tres (35,4 por ciento) en 2014, lo que indica una mayor intensidad de uso entre los usuarios actuales<sup>42</sup>. Además, la población de consumidores intensivos no solo ha aumentado, sino que también ha envejecido. Burns et al. observe una inversión de la proporción de jóvenes (de 12 a 17 años) a adultos mayores (de 50 años o más): en 2002, más de tres veces más jóvenes que adultos mayores consumían cannabis a diario o casi a diario; en 2011, 2,5 veces más adultos que jóvenes consumían cannabis a diario o casi a diario<sup>42</sup>.

Generalmente, la intensidad de uso se correlaciona con la prevalencia de uso: los grupos con alta prevalencia tienden a ser los mismos que los de alta intensidad. Pero algunos grupos son excepciones notables. Por ejemplo, es menos probable que los estadounidenses con un nivel educativo inferior al secundario informen sobre el consumo durante el mes anterior que los estadounidenses con un diploma de nivel secundario o con educación universitaria parcial, pero en términos de uso durante el mes anterior, aquellos con un nivel inferior al secundario la educación es más probable que informen el uso diario/casi diario (44,8 por ciento).

Del mismo modo, entre los datos demográficos de edad, las personas de 26 a 34 años informan menos uso en el último mes que las personas de 18 a 25 años, pero informan un uso sustancialmente más intenso entre los usuarios actuales (42.2 por ciento). El uso intensivo entre los usuarios del último mes es más bajo entre los 12 y los 17 años (7.4 por ciento). Los usuarios más jóvenes tienden a tener hábitos más ligeros. Diariamente, al igual que el 3 por ciento de los alumnos de décimo grado y el 1,1 por ciento de los alumnos de octavo grado<sup>42</sup>.

Uno de los resultados de la mayor intensidad de uso entre los consumidores del último mes es que la mayor parte del consumo de cannabis se concentra cada vez más entre un pequeño número de grandes consumidores. Según una estimación, la tercera parte de los consumidores actuales de cannabis que consumen a diario o casi a diario representaron dos tercios de los días de uso notificados del último mes y tres cuartas partes de los gastos<sup>42</sup>.

La legalización del cannabis en algunas partes del mundo parece haber acelerado el consumo diario y las consecuencias relacionadas para la salud, según el Informe Mundial sobre las Drogas 2022 de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC). El Informe, publicado hoy, también detalla el aumento sin precedentes de la fabricación de cocaína, la expansión de las drogas sintéticas a nuevos mercados y las continuas deficiencias en la disponibilidad de tratamientos contra las drogas, especialmente para las mujeres.

Según el Informe, alrededor de 284 millones de personas de entre 15 y 64 años consumieron drogas en todo el mundo en 2020, lo que supone un aumento

del 26% respecto a la década anterior. Las personas jóvenes están consumiendo más drogas y los niveles de consumo actuales en muchos países son más altos que los de la generación anterior. En África y América Latina, las personas menores de 35 años representan la mayoría de quienes reciben tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de drogas.

El Informe estima que, a nivel global, 11.2 millones de personas se inyectan drogas. Alrededor de la mitad vive con hepatitis C; 1.4 millones con VIH y 1.2 millones, con ambos. En respuesta a estos hallazgos, la Directora Ejecutiva de UNODC, la Sra. Ghada Waly, declaró: "Las cifras de producción e incautación de muchas drogas ilícitas están alcanzando niveles récord, incluso cuando las emergencias globales están aumentando las vulnerabilidades. Al mismo tiempo, las percepciones erróneas sobre la magnitud del problema y los riesgos relacionados están privando a las personas de los servicios de atención y tratamiento y conduciendo a la juventud hacia comportamientos peligrosos.

Debemos destinar los recursos y la atención necesarios para hacer frente a todos los aspectos del problema mundial de las drogas, incluida la prestación de asistencia basada en la evidencia a todas las personas que la necesitan, y debemos mejorar la base de conocimientos sobre la relación de las drogas ilícitas con otros retos urgentes, como los conflictos y la degradación del ambiente".

El Informe destaca, además, la importancia de movilizar a la comunidad internacional, los gobiernos, la sociedad civil y a todas las contrapartes para que adopten medidas urgentes de protección, entre ellas reforzar la prevención y el

tratamiento del consumo de drogas y afrontar la oferta de drogas ilícitas.

### **Primeros indicadores y efectos de la legalización del cannabis**

La legalización del cannabis en Norteamérica parece haber aumentado su consumo diario, especialmente el de productos cannábicos potentes y sobre todo entre las personas adultas jóvenes. También se han reportado aumentos relacionados en personas con trastornos psiquiátricos, suicidios y hospitalizaciones. La legalización ha incrementado los ingresos fiscales y, en general, ha reducido las tasas de detención por posesión de cannabis.

### **Crecimiento continuo de la producción y el tráfico de drogas**

La producción de cocaína alcanzó un máximo histórico en 2020, con un crecimiento del 11% respecto a 2019, alcanzando las 1.982 toneladas. Las incautaciones de cocaína también aumentaron, a pesar de la pandemia de COVID-19, a un récord de 1.424 toneladas en 2020. Casi el 90% de la cocaína incautada a nivel mundial en 2021 fue traficada en contenedores y/o por mar. Los datos sugieren que el tráfico de cocaína se está expandiendo a otras regiones fuera de los principales mercados de América del Norte y Europa, con niveles crecientes de tráfico hacia África y Asia.

El tráfico de metanfetamina continúa expandiéndose geográficamente; 117 países informaron sobre incautaciones de metanfetamina entre 2016 y 2020, frente a 84 que lo hicieron entre 2006 y 2010. Por su parte, las cantidades de metanfetamina incautadas se quintuplicaron entre 2010 y 2020.

La producción de opio en todo el mundo creció un 7% entre 2020 y 2021, alcanzando las 7.930 toneladas, debido principalmente a un aumento de la producción en Afganistán. Sin embargo, la superficie global de cultivo de amapola se redujo un 16%, con 246.800 hectáreas cultivadas durante el mismo periodo.

### **Tendencias clave de las drogas por región**

En muchos países de África y América del Sur y Central, la mayor proporción de personas en tratamiento por trastornos relacionados con el consumo de drogas se encuentra allí principalmente por trastornos relacionados con el cannabis. En Europa del Este y del Sureste y en Asia Central, la mayoría de las personas está en tratamiento por trastornos por consumo de opiáceos.

En Estados Unidos y Canadá, las muertes por sobredosis, provocadas principalmente por la epidemia del uso no médico del fentanilo, siguen batiendo récords. Las estimaciones preliminares en Estados Unidos apuntan a más de 107.000 muertes por sobredosis en 2021, frente a unas 92.000 en 2020.

En los dos mercados principales de metanfetamina las incautaciones han ido en aumento: en América del Norte se incrementaron un 7% respecto al año anterior; mientras que en el Asia del Sureste aumentaron un 30% respecto al año anterior, lo que supone un récord en ambas regiones. También se informó un nivel récord en las incautaciones de metanfetamina notificadas desde el Asia del Suroeste, con un aumento del 50% en 2020 con respecto a 2019.

Sigue existiendo una gran desigualdad en la disponibilidad de opioides

farmacéuticos para consumo médico. En 2020, se registraron 7.500 dosis más de medicamentos controlados para el dolor por cada millón de habitantes en América del Norte que en África Occidental y Central.

### **Las zonas de conflicto actúan como imanes para la producción de drogas sintéticas**

El Informe de este año también destaca que las economías de drogas ilícitas pueden prosperar en situaciones de conflicto y donde el Estado de Derecho es débil, y a su vez pueden prolongar o exacerbar los conflictos.

La información de Oriente Medio y el Asia del Sureste sugiere que las situaciones de conflicto pueden actuar como un imán para la producción de drogas sintéticas, las cuales pueden producirse en cualquier lugar. Este efecto puede ser mayor cuando la zona de conflicto está cerca de grandes mercados de consumo.

Históricamente, los bandos en disputa han utilizado las drogas para financiar el conflicto y generar ingresos. El Informe Mundial sobre las Drogas 2022 también revela que los conflictos también pueden interrumpir y desplazar las rutas del tráfico de drogas, como ha ocurrido en los Balcanes y, más recientemente, en Ucrania.

### **Un posible aumento de la capacidad de producir anfetamina en Ucrania si persiste el conflicto**

Hubo un aumento significativo en el número de laboratorios clandestinos reportados en Ucrania, disparándose de 17 laboratorios desmantelados en 2019, a 79 en 2020. 67 de estos laboratorios producían anfetaminas, frente a cinco que lo

hicieron en 2019, el mayor número de laboratorios desmantelados que fueron reportados en cualquier país en 2020.

### **Los impactos ambientales de los mercados de drogas**

Los mercados de drogas ilícitas, según el Informe Mundial sobre las Drogas 2022, pueden tener impactos locales, comunitarios o individuales en el medio ambiente. Entre los principales hallazgos se encuentra que la huella de carbono del cannabis cultivado en interiores es entre 16 y 100 veces mayor que la del cannabis de exteriores, y que la huella de un kilogramo de cocaína es 30 veces mayor que la de los granos de cacao.

Otros impactos ambientales son la considerable deforestación asociada al cultivo ilícito de coca; los residuos generados durante la fabricación de drogas sintéticas, que pueden llegar a ser de 5 a 30 veces el volumen del producto final y el vertido de residuos, que puede afectar directamente el suelo, el agua y el aire, así como indirectamente a los organismos, los animales y la cadena alimentaria.

### **Brecha de género y disparidades en el consumo de drogas y su tratamiento**

Las mujeres siguen constituyendo una minoría entre quienes consumen drogas en todo el mundo y, sin embargo, tienden a aumentar su ritmo de consumo y a desarrollar trastornos por uso de drogas con mayor rapidez que los hombres. Se calcula que las mujeres representan actualmente entre el 45% y el 49% de quienes consumen anfetaminas y usuarios no médicos de estimulantes farmacéuticos, opiáceos farmacéuticos, sedantes y tranquilizantes.

La brecha en el acceso a tratamiento sigue siendo grande para las mujeres en todo el mundo. Aunque representan casi uno de cada dos consumidores de anfetaminas, sólo constituyen una de cada cinco personas en tratamiento por trastornos su consumo. El Informe Mundial sobre las Drogas 2022 también destaca la amplia variedad de funciones que desempeñan las mujeres en la economía global de la cocaína, como el cultivo de la coca, el transporte de pequeñas cantidades de droga, la venta a consumidores y el contrabando en las cárceles.

En el caso específico de Costa Rica<sup>89</sup>, se ha evidenciado grandes avances a nivel de la institucionalidad pública para entender el fenómeno del consumo del cannabis. Más allá de creer que es un problema totalmente negativo, se intenta ver las variables alrededor del abuso, dependencia y consumo regular. Todo esto es necesario para entender la población que desea seguir consumiendo la planta mucho más allá de un asunto recreativo y más por un asunto de salud mental, física o emocional. Lo anterior no quiere decir que el Estado no puede negar el consumo recreacional; más bien, debe verlo como una oportunidad para mejorar, ya sean sus políticas públicas o sus programas de atención a la población.

En cuanto a la teoría revisada y los estudios realizados en Costa Rica, es importante mencionar ciertos aspectos. Uno de estos es que hay características etarias, de género, geográficas, económicas y culturales que permiten que el consumo de cannabis se adopte como un abuso o algo recreacional. Estas variables están asociadas con los factores individuales y de contexto social. Estos pueden ser

vistos por separado, sin embargo se puede realizar una mayor interpretación de los perfiles al hacer algún cruce entre ellos. De esto, instituciones como el IAFA y el ICD ya están realizando sus investigaciones y análisis de datos para mejorar o detallar cualquier pago a programas o proyectos de intervención a población en riesgo o en internamiento por consumo de sustancias psicoactivas en general<sup>89</sup>.

Así es como el ICD menciona que el uso de sustancias psicoactivas entre las mujeres estudiantes de enseñanza secundaria exige nuevos enfoques para la prevención y el tratamiento, además de la edad decreciente del primer uso de las sustancias entre hombres y mujeres, elemento que indica mayores niveles de consumo o dependencia del problema en términos de todas las sustancias psicoactivas y que puede tener implicaciones importantes para las intervenciones selectivas e indicadas. También, el uso de productos farmacéuticos sin receta médica, incluidos los opioides, las benzodiacepinas y otras sustancias psicoactivas sintéticas, los cuales ya han tenido consecuencias graves en países como Canadá y Estados Unidos y que pueden generar un efecto similar en América Latina y el Caribe. Además, los cambios en los patrones de uso, el consumo de nuevas sustancias psicoactivas y el impacto en la salud de estas sustancias requiere una mayor y mejor comprensión (por medio de evidencia científica), con el fin de que los esfuerzos que se realicen generen un impacto.

El crecimiento del consumo de cannabis en Costa Rica se ha visto con mayor

fuerza en la última década. En el 2010, solo un 7.1 % de la población consultada (de los 12 a los 70 años) afirma haber consumido alguna vez la sustancia. Para el 2015, esta afirmación llega al 17.7 %, mientras que cuando se habla de un indicador de la prevalencia del consumo en los últimos 30 días, el crecimiento no es mayor. Para el 2010, se tuvo una respuesta de un 2 %, mientras que en el 2015 fue de 3.2 %, para el total de la población consultada. Si se desea hablar sobre la edad de consumo, se sostiene lo ya observado y argumentado durante el artículo. La población adulta joven, de los 20 a los 29 años, es el mayor grupo etario de consumo de la sustancia con un 28.9 %. También, es la que mayor prevalencia de consumo del cannabis presenta en los últimos 30 días (8 %). Con esto, es necesario recordar que el consumo no implica un consumo nocivo y este no debe escalar a un diálogo de rechazo a una discusión tan importante como la legalización del cannabis para su venta, producción y distribución en Costa Rica<sup>89</sup>.

Cuando se habla de opinión pública muchos autores han trabajado en identificar los factores y variables que afectan o contribuyen a la selección de respuestas de las personas ante distintos temas. Autores como John Zaller<sup>89</sup> realizan un análisis sobre modelos que permitan entender cómo las personas aprenden sobre asuntos que, la mayoría de las veces, están fuera de sus experiencias inmediatas; y, además, cómo logran convertir esta información en opinión. Para lo anterior, Zaller<sup>89</sup> menciona que existe la consideración, como una razón que puede inducir a la persona a decidir sobre asuntos políticos de una forma u otra. Esta consideración se establece por medio de elementos cognitivos y

afectivos que permiten evaluar un tema según sus creencias o intereses.

Este modelo plantea que existen axiomas, o premisas, sobre cómo responden las personas a información política relevante. Para este análisis, la opinión de las personas sobre el uso y actividades del cannabis es un asunto político que se encuentra en discusión en el centro de los poderes del Estado que podrían decidir sobre un asunto público de impacto social, económico y cultural. Por lo anterior, es importante mencionar dos axiomas que trabaja Zaller<sup>89</sup>, los cuales permiten entender cómo responden las personas ante temas de interés político. El primero es el axioma de recepción, este representa la premisa de la cual si una persona tiene un mayor nivel de compromiso (o relación) cognitivo con un tema, es más probable que esa persona esté expuesta a comprender de mejor forma los mensajes sobre ese tema en particular. Ahora bien, como se ha podido observar, en Costa Rica existe un aumento de la población consumidora, esto implica, a nivel de la opinión pública, que estas personas que lo han consumido y conocen de los efectos de la droga, son parte del axioma de recepción. Aunque las encuestas estudiadas no reflejan este análisis entre persona consumidora y su respuesta al uso del cannabis, es importante considerar que, entre los años de estudio (2013 y 2015), hay una posición afirmativa para el uso medicinal. Lo anterior, implica que las personas consumidoras, ex consumidoras y cercanas a estas poblaciones, pueden reconocer su beneficio a nivel de salud pública.

En cuanto al análisis de las encuestas y estudios dados, es importante mencionar el enfoque de juventud que persiste en la opinión negativa de las personas. En el caso de Costa Rica, se considera que la legalización del cannabis, recordando que el consumo no es penalizado, podría afectar a las juventudes en su desarrollo. Además, se menciona una situación negativa en cuanto a la seguridad y el crimen que podría fomentar el proceso de legalización. En la Encuesta de Actualidades<sup>89</sup> se menciona que un 11.6 % de las personas encuestadas considera que la legalización de la marihuana fomentaría la delincuencia. Aunque esto es una percepción negativa en Costa Rica, en el caso de Uruguay se menciona que las personas mantienen la misma perspectiva sobre la delincuencia en el uso de la marihuana antes y después de la legalización. Como lo menciona Soule<sup>89</sup>, no se puede determinar que la despenalización del cannabis tenga un efecto en la percepción de criminalidad. Todavía quedan muchos retos para Costa Rica en cuanto a la despenalización del cannabis, pero es importante reconocer lo positivo del uso y consumo de la sustancia para la salud pública y cómo esto tiene y tendrá un gran impacto en la sociedad costarricense.

## **CAPÍTULO III – MARCO METODOLÓGICO**

Este capítulo tiene por objeto, presentar los usos potenciales del cannabis en el abordaje terapéutico de pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos, para la generación de recomendaciones aplicables en el contexto médico costarricense, de tal forma que se lleven correctamente los procedimientos para lograr con éxito la investigación. Según Hernández, Fernández y Baptista<sup>43</sup> “la investigación es un conjunto de procesos sistemáticos, críticos y empíricos que se aplican al estudio de un fenómeno”.

En este capítulo se detallan los aspectos que describen el tipo de investigación, se especifican y cuantifican las personas objeto de estudio, sujetos y fuentes de información, tipo de muestra y se definen los instrumentos mediante los cuales se recopila la información. Finalmente se hace una breve descripción de ellos. Además, de conceptualizar las variables.

### **3.1 Enfoque**

La obtención de la información necesaria para la presente información es realizada por medio de una investigación cualitativa:

Toda investigación se inicia con una idea que se desarrolla paulatinamente. Pero para comenzar una investigación necesitas primero conocer las rutas que han sido construidas por las comunidades científicas para estudiar cualquier tema, fenómeno o planteamiento. Hay tres rutas fundamentales: la cuantitativa, la cualitativa y la mixta<sup>43</sup>.

Desde la perspectiva de Hernández et al.<sup>43</sup> el enfoque cualitativo se define de la siguiente manera:

el investigador comienza el proceso examinando los hechos en sí y revisado los estudios previos, ambas acciones de manera simultánea, a fin de generar una teoría que sea consistente con lo que está observando que ocurre. De igual forma, se plantea un problema de investigación, pero normalmente no es tan específico como en la indagación cuantitativa. Va enfocándose paulatinamente. La ruta se va descubriendo o construyendo de acuerdo con el contexto y los eventos que ocurren conforme se desarrolla el estudio.

El enfoque cualitativo, permite la revisión bibliográfica exhaustiva, de esta manera, se obtendrá un resultado más preciso para la persona quien realiza la investigación, otorgando la oportunidad de conocer el origen de cada uno de esos descubrimientos.

### **3.2 Diseño**

Los estudios descriptivos buscan especificar las propiedades, las características y los perfiles de las personas, grupos, comunidades, procesos, objetos o cualquier otro fenómeno que se someta a análisis. Por su parte, según Barrantes el estudio descriptivo, su objetivo central es la descripción de fenómenos. Se sitúa en un primer nivel del conocimiento científico. Usa la observación, estudios correlacionales y de desarrollo<sup>43</sup>.

Esta investigación cuantitativa además de ser descriptiva es de carácter retrospectivo, el cual es aquel que tiene como objetivo averiguar qué usos terapéuticos del cannabis se pueden aplicar en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados con el dolor, náuseas y vómitos durante el tercer cuatrimestre del 2022.

### **3.3 Fuentes de información**

Las fuentes utilizadas son las secundarias que corresponden a los artículos especializados, sitios web confiables, revistas y libros, dado que al ser este una investigación bibliográfica no se realizará investigación de campo.

Motores de búsqueda utilizados: Sicelo, Redalyc, Dialnet, Pubmed, EBSCO y Google Académico.

Descriptores o palabras clave utilizados en la búsqueda: usos terapéuticos, cannabis, tratamiento, pacientes oncológicos, epilépticos, síntomas relacionados con el dolor, náuseas y vómitos, abordaje integral, nivel primario. Y sus traducciones al inglés: *therapeutic uses, cannabis, treatment, cancer patients, epileptics, symptoms related to pain, nausea and vomiting, comprehensive approach, primary level.*

Mayormente se utilizó el operador booleano “AND” a la hora de realizar las búsquedas, estos porque se consideró el ideal para agrupar términos o subtemas que estuvieran presentes en un mismo documento, por lo que se decidió no utilizar otro operados o criterio de búsqueda.

### **3.4 Criterios de inclusión**

Para la selección de artículos se usaron tanto criterios de inclusión, como criterios de calidad. Los criterios de inclusión que se utilizaron fueron los siguientes:

- Tipo de estudio: Estudios de corte cualitativo, cuantitativo observacionales y experimentales
- Población: personas menores de edad, adultos jóvenes y adultos mayores pacientes oncológicos o epilépticos.
- Estudios publicados entre 2017 y 2022
- Estudios publicados español e inglés.
- Cuestión concreta de la revisión bibliográfica: que traten el tema de los usos potenciales del cannabis en el abordaje terapéutico de pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos.

### **3.5 Criterios de exclusión**

- Publicaciones anteriores al 2017
- Artículos que no cumplan los criterios de inclusión descritos anteriormente.
- Estudios que traten la temática en animales.
- 

### **3.6 Clasificación de la información según nivel de evidencia**

Los artículos utilizados en el estudio fueron clasificados según el nivel de evidencia de Sackett. Además, esta jerarquización permitió clasificar los artículos en 5 niveles, siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 la “peor, la más mala o la menos buena”, según como se quiere leer<sup>43</sup>. (Ver anexos)

### 3.7 Variables de investigación

Cuadro 1.

#### *Operacionalización de variables*

<b>Objetivo</b>	<b>Variable</b>	<b>Concepto</b>	<b>Indicador</b>	<b>Instrumento</b>
Describir características generales del cannabis y sus usos en pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos	Características generales del cannabis.	Cualidad o circunstancia que es propia o peculiar de una persona o una cosa y por la cual se define o se distingue de otras de su misma especie	Vías de administración, tipos de compuestos del cannabis, receptores	Revisión bibliográfica
Señalar algunos usos terapéuticos del cannabis en el abordaje de pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como posibles efectos.	Usos terapéuticos del cannabis.	Consiste en todos los usos que se les puede dar al cannabis y como afecta o mejora la calidad de vida de los pacientes.	dolor, enfermedades musculoesqueléticas, patologías tumorales, artritis, neuralgias, dismenorrea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn enfermedad y además tienen propiedades antiglaucoma, antieméticas, antiobesidad y anticancerígenas	Revisión bibliográfica
Determinar los usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados con el dolor, náuseas y vómitos.	Usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados	Consiste en todos los usos que se les puede dar al cannabis y como afecta o mejora la calidad de vida de los pacientes oncológicos y epilépticos.	Las gotas o cápsulas a base de aceite y alcohol de dronabinol y nabilona (THC sintético), así como el CBD sintético. FAE antieméticos	Revisión bibliográfica

Realizar recomendaciones para la posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario en el abordaje de los pacientes de estudio en el contexto médico costarricense.	Método terapéutico complementario	Son todas las acciones encaminadas a evitar que aparezcan los síntomas de las enfermedades crónicas en estudio y sus complicaciones	Posibles acciones terapéuticas que puede tener el cannabis	Revisión bibliográfica
---	-----------------------------------	---	--	------------------------

Fuente: Elaboración propia

### 3.8 Procedimiento de recolección y análisis de datos

Las fuentes de información recabadas fueron alrededor de 120, de estos, se eliminaron los que no cumplieron con el rango de publicación (75) y luego, al revisar el resumen de cada una, se desestimaron los que por temática no se apegaban a la presente investigación (48), lo cual deja como resultado 27 artículos para analizar en la sección de resultados. Estos, se clasificaron de la siguiente manera:

- Características generales del cannabis.
- Usos terapéuticos del cannabis.
- Usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados.
- Método terapéutico complementario

El proceso para la extracción de los datos de los artículos seleccionados consiste primeramente en la ubicación de fuentes de información por medio de

artículos científicos que traten el tema siguiendo los criterios de inclusión y de exclusión propuestos. Después de obtener la información más relevante de cada estudio; se ubica la información en cada variable de la matriz según lectura analítica de cada artículo científico.

Finalmente se plasma la información de cada estudio cronológicamente tomando en cuenta las características por incluir en la matriz, las cuales son la delimitación en tiempo y espacio, o sea, los autores que lo elaboraron, nombre de la revista, título del estudio, y el abordaje integral por parte de los profesionales en Medicina y Cirugía por medio de una revisión bibliográfica del 2017-2022. (Ver anexos)

### **3.9 Instrumentos y técnicas**

Se realizó una revisión bibliográfica. Según Gómez-Luna et al.<sup>44</sup> una búsqueda bibliográfica debe hacerse desde una perspectiva estructurada y profesional. Por tanto, se hace necesario delimitar la búsqueda y saber cuándo parar, aunque exista un sin número de preguntas por responder antes de abordar el tema principal del proyecto. El material que se emplee debe ser “reconocido”, es decir, no puede consistir meramente en conversaciones de pasillo o en archivos descargados de Internet sin mayores referencias. Los trabajos reconocidos son aquellos que han sido revisados cuidadosamente por expertos antes de ser publicados.

## **CAPÍTULO IV – ANÁLISIS DE RESULTADOS**

#### 4.1 Características generales del cannabis.

La marihuana (*Cannabis sativa*) es una planta herbácea, dioica, anual, que pertenece a las *Cannabáceas Familia*. Crece en regiones tropicales y subtropicales<sup>45</sup>. Esta familia incluye varias especies, entre las cuales el *Cannabis* produce la mayor cantidad y concentración de principios activos; produce principalmente fibras y aceite: ambas especies tienen propiedades psicoactivas. La vía de administración es la inhalación (intrapulmonar u oral), y sus modos de presentación son de dos: primero, como planta (mezcla molida de hojas, tallos y unidades florales o capullos), con 5 a 15% de  $\delta$ 9-tetrahidrocannabinol ( $\delta$ 9-THC); los países con mayor producción de esta presentación son México, Colombia, Jamaica y USA; en segundo lugar, en forma de hachís (extracto seco de la resina), cuyo contenido de  $\delta$ 9-THC es del 10 al 20%; los mayores productores son Marruecos, Afganistán y Pakistán<sup>46</sup>. Su resina es una sustancia amarilla y pegajosa que contiene los principios activos.

La marihuana contiene 421 sustancias de 18 tipos químicos: su compuesto químico más importante es el delta-9-tetrahidrocannabinol que tiene efectos sinérgicos con otros cannabinoides y cannabinoles<sup>47</sup>.

La caracterización de la estructura de las sustancias es el paso inicial para dilucidar la acción mecanismos de estas. En 1964, se aisló e identificó el metabolito de  $\delta$ 9-THC, lo que condujo al descubrimiento en la década de 1990 del sistema endocannabinoide y los receptores de proteínas CB1 y CB2, 472-473 y 360 aminoácidos de tamaño, respectivamente<sup>45</sup>. Las vías de actuación conocidas de los cannabinoides están mediadas por dos tipos de receptores acoplados a proteínas

Gi distribuidos en el Sistema Nervioso Central (SNC), en regiones involucradas en coordinación motora, memoria, sistema de recompensa, efectos sobre células tumorales en áreas cerebrales que procesan información nociceptiva, entre otros (CB1).

Los receptores se encuentran en el SNC y en los testículos, mientras que los receptores CB2 se encuentran en el sistema inmunitario y otros tejidos<sup>48</sup>. Se identificó su actividad funcional a través de herramientas de neuroimagen para el metabolismo cerebral<sup>45</sup>. Los receptores de cannabinoides CB1 fueron los primeros en ser clonados e identificados. Están ubicados en el SNC, en la periferia de la corteza cerebral, ganglios basales, cerebelo e hipocampo en abundancia<sup>45</sup>

Los cannabinoides se utilizan en el tratamiento de trastornos psicóticos, anorexia, caquexia, asma, trastornos musculoesqueléticos. trastornos, patología tumoral, artritis, neuralgias, trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal, neuropatía, dismenorrea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, además, tiene antiglaucoma, antiemético, antiobesidad y propiedades anticancerígenas. A nivel clínico se ha evaluado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, oncológico y sintomático en la esclerosis múltiple en pacientes que no responden al tratamiento habitual tratamientos, epilepsia, espasticidad (relacionada con la esclerosis múltiple), enfermedad de Huntington o lesiones medulares, SIDA y cáncer terminal, glaucoma, náuseas, vómitos inducidos por quimioterapia, picazón, alergias, síntomas psiquiátricos y condiciones de motilidad<sup>49</sup>.

Se ha determinado que el cuerpo retiene la forma activa de  $\delta 9$ -THC hasta por 45 días. después de su introducción en el organismo. Se almacena en hígado,

pulmones y testículos, desapareciendo gradualmente de estos órganos que son los más susceptibles al daño. Los cannabinoides endógenos o endocannabinoides son una familia de moléculas producidas por cualquier eucariota probado. Químicamente, se derivan del ácido araquidónico. Sus principales representantes son la anandamida y el 2-araquidonoilglicerol. Durante el desarrollo del cerebro, los cannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, el aprendizaje, la memoria y la nocicepción. Esto es determinado a partir de la distribución de endocannabinoides y receptores CB1 en el cerebro, de tal forma que la distribución de estos receptores en diferentes estructuras cerebrales tiene relación con los procesos fisiológicos en el Sistema Nervioso Central (SNC)<sup>49</sup>.

Los cannabinoides muestran diferentes grados de afinidad por los receptores CB1 y CB2. Cannabinoides sintéticos que actúan como agonistas o antagonistas selectivos de cualquiera de los receptores.  $\delta$ 9-THC tiene la misma afinidad a ambos receptores, mientras que la anandamida tiene una selectividad muy baja para los receptores CB1. Sin embargo, la eficacia de El  $\delta$ 9-THC y la anandamida son más bajas en los receptores CB2 que en los CB1.

En 1986, la FDA autorizó la uso medicinal de  $\delta$ 9-THC para tratar náuseas y vómitos, efectos secundarios en pacientes con quimioterapia. En Por otro lado, existe un gran debate sobre la legalización de la marihuana en México. De hecho, varios europeos países y algunos estados de los EE.UU. han sido legalizados debido a sus beneficios clínicos; la producción biotecnológica de cultivos *in vitro* podría generar cannabinoides exclusivos para uso medicinal. La marihuana ingerida por vía oral (o rectal) tiene importantes propiedades terapéuticas, especialmente en

fase terminal pacientes; de hecho, podría considerarse el primer fármaco anti sufrimiento realmente útil<sup>45</sup>.

Cabe destacar que el uso medicinal de la marihuana es legal en algunos países, entre ellos, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, España, Finlandia, Portugal e Israel. Por el contrario, el abuso de marihuana durante la adolescencia afecta negativamente afecta la maduración del circuito neuronal y aumenta el riesgo de sufrir trastornos mentales<sup>45</sup>. De ahí que sea necesario reconocer los principales usos terapéuticos del Cannabis como se muestra en el siguiente apartado.

#### **4.2 Usos terapéuticos del cannabis en el abordaje de pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como posibles efectos.**

En la actualidad, el uso de derivados cannabinoides para el tratamiento de diversas patologías es un grave posibilidad, gracias al aislamiento e identificación de  $\delta^9$ -THC y el sistema endocannabinoide, receptores, sistemas enzimáticos y efectos fisiológicos. Los efectos terapéuticos de los cannabinoides aislados son utilizado en condiciones psicóticas, ansiedad, depresión, anorexia, caquexia, asma (acción broncodilatadora), dolor, enfermedades musculoesqueléticas, patologías tumorales, artritis, neuralgias, dismenorrea, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn enfermedad y además tienen propiedades antiglaucoma, antieméticas, antiobesidad y anticancerígenas<sup>45</sup>.

A nivel clínico se ha evaluado su eficacia en el tratamiento de enfermedades neuropáticas, oncológicas y dolor sintomático en esclerosis múltiple en pacientes que no responden a los tratamientos habituales, epilepsia, espasticidad

(relacionado con esclerosis múltiple), enfermedad de Huntington o lesiones medulares, sida y cáncer terminal, glaucoma, náuseas, vómitos inducidos por quimioterapia, picazón, alergias, síntomas psiquiátricos y motilidad<sup>50</sup>

El metabolismo del  $\delta$ 9-THC ocurre por procesos de hidroxilación, glucuronidación y oxidación mediados por enzimas del sistema citocromo p450 en el hígado. La principal subfamilia involucrada es CYP2C. Se han identificado aproximadamente cien metabolitos de THC, la mayoría de ellos monohidroxilados. Además, los cannabinoides interactúan con varios neurotransmisores y neuromoduladores, como ácido gamma aminobutírico (GABA), histamina, serotonina, dopamina, glutamato, norepinefrina, prostaglandinas y péptidos opioides. Los extractos de cannabis contienen 3-5% de  $\delta$ 9-THC, CBN y CBD, que aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica al facilitar la entrada al cerebro<sup>50</sup>.

La entrada y distribución del  $\delta$ 9-THC en sangre y tejidos es rápida, con una cinética similar a la obtenida tras su administración intravenosa. Solo el 3% del  $\delta$ 9-THC presente en la sangre está en forma libre. Debido a su alta hidrofobicidad, se une a diferentes componentes plasmáticos, el 9% se une a las células sanguíneas, 60% a plasmático lipoproteínas y el resto a la albúmina. Esta propiedad explica su rápida penetración en tejidos vascularizados y órganos: pulmones, hígado, riñones, corazón, estómago, bazo, tejido adiposo, placenta, corteza suprarrenal, tiroides, hipófisis y glándula mamaria. Posteriormente, pasa al tejido graso, que junto con el bazo son su principales sitios de almacenamiento tres días después de su ingesta<sup>51</sup>.

El fármaco puede persistir durante varias semanas antes de su eliminación como ácido libre o como conjugado con ácido glucorónico, después de cesar su administración. Por otra parte, líneas de investigación han demostrado la capacidad de los cannabinoides para provocar la apoptosis celular (muerte celular). En ensayos con animales, se ha observado que el  $\delta$ 9-THC y un agonista sintético, WIN-55,212-2, reducen y desaparecen los gliomas malignos, uno de los tumores cerebrales más peligrosos que se conocen hasta la fecha. Otros estudios muestran el efecto antiproliferativo de la anandamida en el cáncer de mama, y también está mediado por receptores cannabinoides en las vías de la quinasa A y las MAPquinasas (MAPK).

El conocimiento del sistema endocannabinoide permite conocer la regulación de varios procesos implicados en el desarrollo de la progresión del cáncer, razón por la cual la producción de cannabinoides en la biotecnología del cultivo *in vitro* produciría una alternativa sostenible y viable. Los cannabinoides ejercen una acción directa efecto antiproliferativo en tumores de diferente origen. Se ha demostrado que son antimigratorias y antiinvasivas e inhiben las MMP que a su vez degradan la matriz extracelular (ECM), afectando así la metástasis de cáncer a los órganos distantes<sup>45</sup>.

El cannabis está biodisponible por varias vías, aunque alrededor de dos tercios de los pacientes prefieren la administración por inhalación (como vapor o humo) a otras vías, como la administración oral<sup>52</sup>. La inhalación reduce la latencia hasta el inicio de la acción en relación con otras vías de administración, por lo que los pacientes tienen un alivio más rápido de los síntomas y un mayor control sobre

la dosis. La latencia reducida también aumenta el valor hedónico (efecto placentero) de la experiencia y el potencial de abuso posterior. Sin embargo, el potencial de abuso del cannabis inhalado debe interpretarse en el contexto del potencial de abuso y los riesgos de seguridad de las posibles alternativas médicas.

Actualmente, la base de evidencia más fuerte para el uso de cannabis existe para los síndromes de dolor crónico,<sup>52</sup> que a menudo están presentes en pacientes hospitalizados. Los opiáceos han sido el estándar de oro para el tratamiento del dolor intenso en entornos de atención aguda, y la extensión de esta práctica a pacientes con dolor crónico no oncológico ha provocado una morbilidad y mortalidad epidémicas en América del Norte.<sup>53,54</sup>

En los hospitales, los opiáceos se administran con frecuencia por vía intravenosa que tiene una latencia de inicio similar a la de la inhalación (< 10 segundos), aunque tiene riesgos adicionales, incluyendo infección sistémica y extravasación. La administración intravenosa de opioides también conlleva riesgos significativos de toxicidad aguda, incluida la depresión respiratoria y la muerte, así como la posibilidad de una dependencia física y psicológica grave. Los efectos secundarios adicionales incluyen estreñimiento, prurito, sedación, náuseas y vómitos<sup>52</sup>.

Por lo tanto, sobre la base de las tendencias de la práctica actual, el mayor potencial de abuso asociado con las vías de administración con una latencia de inicio reducida ha sido insuficiente para prohibir la utilización de otras sustancias con utilidad médica y potencial de abuso, como los opioides. Siendo ese el caso, no

es convincente prohibir el uso de cannabis inhalado debido al potencial de abuso asociado con la vía de administración inhalada.

Además, existe una base de evidencia emergente que respalda ciertos beneficios del cannabis, como se mostró en el apartado anterior, específicamente que puede tener efectos que disminuyan el uso de opioides, puede actuar como un sustituto de los opioides y puede disminuir potencialmente la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el uso de opioides, lo que en conjunto puede indicar que el cannabis inhalado es una progresión médica importante en el cuidado de pacientes con dolor<sup>55</sup>.

Aunque la base de evidencia más fuerte para el consumo de cannabis se relaciona con el dolor crónico, sus efectos son innumerables y también pueden disminuir la necesidad de otras farmacoterapias. Por ejemplo, el cannabis inhalado puede aumentar el apetito, aumentar la calidad y la duración del sueño y disminuir las náuseas, y muchos pacientes lo usan para los trastornos del estado de ánimo<sup>51,52</sup>. Estos efectos ofrecen una multitud de beneficios potenciales para los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos que reciben cuidados paliativos.

En este sentido, el estudio Croker, Bobitt, Aror & Kaskie<sup>59</sup>, brinda una mayor comprensión de la relación entre los cuidados paliativos y el consumo de cannabis entre pacientes cercanos al final de la vida. Indica que los pacientes con diagnóstico terminal que se encuentran en cuidados paliativos son estadísticamente diferentes en cuanto a demografía, estado de salud y medidas de acceso al consumo de cannabis de aquellos pacientes terminales que no participan en ninguna forma de atención. También sugiere que los pacientes de cuidados paliativos terminales

están siguiendo un enfoque más terapéutico, informando un uso con fines médicos solamente, uso complementario para mejorar los medicamentos recetados, consumo de cannabis sin experiencia o por primera vez y uso por recomendación médica.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra no participan en servicios formales de cuidados paliativos, y una gran parte de los pacientes que utilizan cuidados paliativos no usaban opioides recetados<sup>59</sup>, por lo que se reflejó que existe una correlación significativa en los pacientes con cuidados paliativos y el uso de cannabis. Aunado a esto, se demostró una asociación positiva entre el uso simultáneo de opioides, cannabis y la mejoría del dolor.

A pesar de que una gran proporción de pacientes terminales (tanto cuidados paliativos como no paliativos) informaron que no usaron opioides en el último año (n = 369, 52 %)<sup>59</sup>, se encontró un apoyo parcial para la hipótesis de que el consumo de cannabis para el control de los síntomas ocurre en niveles más altos para pacientes en cuidados paliativos que usan opioides.

Dada la gran proporción de todos los encuestados que informaron no haber usado opioides recetados en el último año y al mismo tiempo usaron cannabis medicinal, surge la pregunta de si el cannabis ha actuado como un sustituto histórico para evitar el uso de opioides recetados. Ciertamente, muchos pacientes en el programa de Illinois<sup>59</sup> están usando recientemente cannabis medicinal como sustituto a través del programa piloto de alternativa a los opioides. Por lo que este estudio reciente no permite demostrar cualquier relación causal; sin embargo, las asociaciones observadas combinadas con hallazgos previos sobre el potencial del

cannabis como alternativa a los opioides, sugieren oportunidades para una mayor investigación sobre la compleja relación entre los cuidados paliativos, opioides y el consumo simultáneo de cannabis.

Las ventajas farmacocinéticas significativas del cannabis administrado por inhalación, la evidencia que respalda la preferencia de los pacientes por el cannabis inhalado y las posibles ventajas clínicas sobre varias alternativas médicas deberían conducir naturalmente a la extensión de su disponibilidad a los pacientes hospitalizados que ya están usando cannabis medicinal. De hecho, hacerlo estaría de acuerdo con las mejores prácticas para las transiciones de atención y la atención compasiva centrada en el paciente. Cada medicamento que los pacientes usan de forma ambulatoria debe ser evaluado por los médicos de admisión para determinar si es apropiado continuarlo al transferirlo al entorno de atención aguda.

En los últimos años, ha habido un enfoque en la mejora de la reconciliación de medicamentos y las transiciones de la atención, lo que ha alentado a los proveedores a no interrumpir abruptamente o cambiar drásticamente el régimen de medicamentos de un paciente al momento de la hospitalización, a menos que exista una justificación médica para hacerlo. Los resultados negativos asociados con transiciones deficientes en la atención están bien documentados, y no hay evidencia que sugiera que el cannabis medicinal deba manejarse de manera diferente.<sup>57</sup>

Hay una serie de barreras para la implementación del cannabis inhalado en los hospitales, así como preguntas sin respuesta sobre su uso, que requieren flexibilidad y más estudio. Por ejemplo, parece que la vaporización puede mitigar en

gran medida los riesgos asociados con la combustión y las consecuencias respiratorias de la inhalación de humo.

Se desconocen en gran medida las posibles desventajas para otros pacientes o el personal que se encuentran en las proximidades del vapor de cannabis, aunque es probable que sean diferentes de las asociadas con el vapor de tabaco, dadas las marcadas diferencias en la toxicidad entre las sustancias. Aumentar la ventilación de un edificio y limitar el uso de cannabis inhalado a pacientes hospitalizados que pueden acceder a espacios al aire libre o patios son posibles soluciones compatibles con las leyes actuales sobre el fumado<sup>58</sup>.

Es evidente que los pacientes han reclamado el uso médico del cannabis y es probable que continúe expandiéndose en los próximos años, tanto a través de la legalización como de la reducción del estigma asociado con el consumo de cannabis. Retrasar aún más el acceso al tratamiento con una entidad terapéutica que ha existido durante milenios, que está respaldada por evidencia científica y de salud pública, y que sus usuarios promocionan ampliamente como segura y efectiva es algo que debe de realizarse en el menor tiempo posible. En resumen, perjudica a los pacientes perpetuar un statu quo draconiano que prohíbe el uso de cannabis por inhalación. Es hora de aceptar la utilidad médica del cannabis por completo y en serio. Existen barreras y desafíos para la implementación, pero no representan una justificación adecuada para continuar con la prohibición de tratamientos seguros y efectivos que involucran la inhalación de cannabis dentro de los hospitales.

### **4.3 Usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados.**

El estudio de Zafarm, Schlag, Phillips, et al.<sup>60</sup> muestra la eficacia del cannabis medicinal de toda la planta en un grupo de pacientes que sufren epilepsias graves intratables de inicio en la infancia. La reducción en la frecuencia mensual de las convulsiones demuestra la viabilidad de este medicamento en tales pacientes. Los cuidadores informaron mejoras sostenidas y significativas en las facultades conductuales, psicológicas y cognitivas asociadas con el consumo de cannabis medicinal.

Dentro de los estudios analizados en Zafarm, Schlag, Phillips, et al.<sup>60</sup> se observaron reducciones significativas en la frecuencia de las convulsiones después del tratamiento con cannabis medicinal. Además, se sugieren que los productos de cannabis medicinal de toda la planta son superiores a los productos de CBD aislados en los pacientes examinados. Hasta la fecha, la evidencia de estudios controlados con placebo doble ciego solo está disponible para el CBD aislado en tres formas raras de epilepsia: LGS, síndromes de Dravet y CET. (Síndrome de Dravet (SD), dos sobre síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y uno sobre epilepsia asociada a esclerosis tuberosa (ET))

Otro estudio<sup>60</sup> realizado por el mismo autor en pacientes con LGS que usaban aislado de CBD informó una reducción del 42 % en las convulsiones por goteo. Frecuencia de convulsiones en el grupo aislado de CBD. Un análisis intermedio más reciente de otro estudio<sup>55</sup> buscó examinar los efectos del aislado de CBD adicional al tratamiento estandarizado para las convulsiones asociadas con CET, y encontró

una reducción del 48 % en las convulsiones frente al 27 % para el placebo. Solo a partir de la evidencia de RCT, está claro que el aislado de CBD es una intervención segura pero no especialmente efectiva para las convulsiones en LGS, Dravet y TSC.

Como señalaron Chandra, Lata, ElSohly, Walker, Potter<sup>61</sup> existen varias limitaciones de los estudios en la evaluación de la evidencia de intervenciones médicas novedosas. Por ejemplo, los estrictos criterios de inclusión y exclusión de tales estudios limitan la generalización de los hallazgos. Esto es de particular importancia en el caso de las epilepsias intratables de inicio pediátrico donde la mayoría de las epilepsias diagnosticadas antes de los 15 años son de origen idiopático<sup>62</sup>.

Por lo tanto, los estudios observacionales permiten una participación más amplia y un grupo de pacientes más amplio para ayudar a comprender la alcance del cannabis medicinal como intervención. La orientación actual de NICE, que limita la prescripción de cannabis medicinal para este grupo de pacientes al CBD en forma de Epidyolex, se ha basado en cuatro ECA en una gama limitada de diagnósticos. Dos de los niños de nuestra muestra habían fracasado con Epidyolex. Por esta razón, la guía NICE se actualizó recientemente para aclarar que esto no debería disuadir a los médicos de recetar productos de cannabis medicinal sin licencia, como los medicamentos de cannabis de toda la planta de los cuales nuestros datos respaldan dicha prescripción<sup>60</sup>.

Una de las razones por las que la utilización de productos de cannabis se ha vuelto tan popular entre los pacientes y sus cuidadores es que, en general, se considera que estos productos causan menos efectos adversos en comparación

con los fármacos antiepilépticos (FAE) tradicionales, en parte debido a la percepción errónea de que los remedios derivados de productos naturales son poco probables o pueden ser dañinos.

En una encuesta realizada por Epilepsia<sup>63</sup>, el 96 % de los encuestados entre el público en general consideró que había suficiente evidencia de seguridad sobre los productos de cannabis, mientras que solo el 34 % de los médicos consideró que solo había casos. De hecho, en los ensayos controlados aleatorizados realizados hasta la fecha, el perfil de tolerabilidad de CBD fue relativamente benigno, siendo la somnolencia, la disminución del apetito y los síntomas gastrointestinales los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes.

Aunque estos resultados son alentadores, se requieren más estudios para evaluar el perfil de seguridad del CBD y otros productos de cannabis con mayor detalle, particularmente después de una exposición a largo plazo y siempre que estos productos se usen en subpoblaciones potencialmente en riesgo. Se han observado con frecuencia elevaciones de las enzimas hepáticas, especialmente en pacientes comedicados con valproato, y aunque generalmente fueron reversibles, se recomienda una estrecha vigilancia en busca de signos sugestivos de toxicidad hepática. Nabiximols, una formulación de aerosol bucal que contiene cantidades aproximadamente iguales de THC y CBD,<sup>60</sup> Sin embargo, la dosis diaria máxima aprobada de CBD en nabiximols es considerablemente más baja que las dosis de CBD utilizadas en ensayos de epilepsia, y la experiencia con nabiximols en edad pediátrica es limitada porque el producto no se recomienda para uso "menores de 18 años debido a la falta de datos de seguridad y eficacia<sup>60</sup>.

La exposición prolongada del cerebro inmaduro al THC causa efectos nocivos en la conectividad cerebral, y existe cierta evidencia de que el uso recreativo prolongado de marihuana en la adolescencia se asocia con deterioro neuropsicológico y puntajes de rendimiento académico más bajos <sup>55</sup>. También existen preocupaciones especiales por los riesgos para los hijos de madres que consumen marihuana durante el embarazo. Aunque estos hallazgos pueden ser específicos para el THC y otros cannabinoides psicoactivos, aún no se dispone de datos de seguridad adecuados para los niños pequeños expuestos a la terapia de CBD a largo plazo.

Otra área en la que se dispone de datos limitados se relaciona con el riesgo de convulsiones de rebote después de la interrupción abrupta o rápida del tratamiento. A diferencia del THC, el CBD no está asociado con el desarrollo de tolerancia después de la administración repetida en varios modelos de convulsiones, y no hay evidencia de que se desarrolle un síndrome de abstinencia después de la interrupción del CBD<sup>64</sup>.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento oncológico con cannabis, el estudio de Dariš, Tancer, Knez & Ferk<sup>65</sup> expone que la mayoría de los cannabinoides sintéticos, incluidos el dronabinol, la nabilona y el CBD sintético, son ligandos de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub>. Los estudios revelan que estos producen efectos cualitativos fisiológicos, psicoactivos, analgésicos, antiinflamatorios y anticancerígenos similares a los de los cannabinoides derivados de plantas, pero pueden ser hasta 100 veces más potentes que el THC. Al igual que los cannabinoides naturales.

Los agonistas de cannabinoides sintéticos también demostraron efectos anticancerígenos en ciertas líneas de células cancerosas *in vitro*. Las gotas o cápsulas a base de aceite y alcohol de dronabinol y nabilona (THC sintético), así como el CBD sintético, están aprobadas para tratar las náuseas/vómitos inducidos por citostáticos en pacientes con cáncer y para estimular el apetito en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>66</sup>.

Recientemente ha surgido una subclase de compuestos que actúan sobre las enzimas metabólicas implicadas en la regulación de la actividad del SEC, como los inhibidores de FAAH que aumentan los niveles de cannabinoides AEA endógenos. Fueron desarrollados con el propósito de tratar una variedad de enfermedades neurológicas, dolor crónico, obesidad y cáncer<sup>65</sup>.

En resumen, los efectos antitumorales de los cannabinoides sintéticos, como la inhibición del crecimiento celular, la viabilidad, la proliferación y la invasión, el aumento de la apoptosis y la supresión de citoquinas proinflamatorias específicas, son generalmente similares a los efectos antitumorales de los cannabinoides derivados de plantas. Además, los cannabinoides sintéticos tienen el potencial de ser aún más selectivos y potentes que sus contrapartes naturales y, por lo tanto, representan un enfoque terapéutico prometedor.

En el estudio de Davis<sup>73</sup> se refleja que varios tipos de cáncer expresan receptores de cannabinoides de una manera relacionada con el grado de anaplasia y el grado del tumor. Los modelos de cáncer *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los cannabinoides pueden modular el crecimiento tumoral, aunque los datos siguen siendo incipientes<sup>74</sup>.

Comprender el proceso por el cual los cannabinoides regulan los procesos celulares involucrados en el desarrollo de tumores sigue siendo un área importante de investigación. En 2017, la Academia Nacional de Ciencias convocó un comité para revisar los efectos de la marihuana en la salud<sup>75</sup>. Al evaluar las posibles características antitumorales de los pacientes con cáncer, el comité encontró una revisión sistemática centrada específicamente en los gliomas. La revisión identificó 2260 estudios, de estos, 35 cumplieron con la inclusión y todos fueron preclínicos (con la excepción de un pequeño ensayo clínico); los 16 estudios *in vivo* describieron un efecto antitumoral de los cannabinoides.

El comité concluyó que no hay evidencia suficiente para respaldar o refutar la conclusión de que los cannabinoides son un tratamiento eficaz para el cáncer (incluido el glioma), y sugirió que las señales de la literatura preclínica sugieren que se debe realizar una investigación clínica adicional.

No obstante, en los estudios analizados sí se muestra evidencia de que el cannabis medicinal es terapéutico en pacientes con dolor por cáncer. Sin embargo, ha habido un interés creciente en el uso de cannabis para el dolor del cáncer, dada la falta de seguridad o tolerabilidad de los opioides y otros analgésicos (p. ej., insuficiencia renal y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, polifarmacia y riesgo de adicción). Aunque la evidencia es mixta<sup>67</sup>, parece haber al menos una indicación débil para el consumo de cannabis si el estándar de atención ha fallado en todos los tipos de dolor. Aunque la evidencia es algo mejor para el dolor neuropático<sup>68</sup> y el dolor por cáncer<sup>67</sup>, es difícil controlar la vía de administración, así como la composición de los productos. Los riesgos de la inhalación como vía de

administración suelen llevar a muchas pautas a alejarse de esta como forma de consumo<sup>69</sup>.

En cuanto a las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia citotóxica, un metanálisis<sup>70</sup> que resume 28 ensayos, la mayoría completados antes de 2000, los favoreció sobre el placebo u otros antieméticos disponibles. Estudios adicionales completados más recientemente también respaldan que, aunque los pacientes informaron efectos secundarios más frecuentes, preferían los cannabinoides a otros antieméticos<sup>71</sup>. No hay ensayos publicados que examinen el impacto del CBD solo en las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. Una revisión publicada en 2020 demostró una pequeña cantidad de cepas de plantas fumadas o inhaladas con CBD presente, pero actualmente no existen datos controlados sobre las formulaciones de cannabis con predominio de CBD para el apetito o las náuseas<sup>72</sup>.

#### **4.4 Posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario en el abordaje de los pacientes de estudio en el contexto médico costarricense.**

Como se ha venido estudiando, los riesgos para la salud a corto plazo asociados al uso médico del cannabis y los cannabinoides que se han descrito en los ensayos fueron similares a los de otros medicamentos de uso habitual y estuvieron relacionados con síntomas como mareos, sequedad de boca, desorientación, náuseas, euforia, confusión y somnolencia.

Los acontecimientos adversos graves fueron raros. Existen menos datos sobre los riesgos para la salud del uso médico de los cannabinoides a largo plazo,

pero en general los que se han descrito son similares a los notificados con el uso a corto plazo. Es posible que algunos de los perjuicios comunicados por los consumidores sociales de cannabis a largo plazo puedan aplicarse al uso médico de cannabis y cannabinoides a largo plazo, pero se necesitan más investigaciones para extraer conclusiones basadas en evidencia científica.

En el ámbito médico costarricense no se ha evidenciado por medio de estudios la posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario, sin embargo, en el 2007<sup>76</sup>, se analizó un caso clínico en un extranjero el potencial uso terapéutico de los cannabinoides en el alivio del dolor, el estímulo del apetito y el control de la náusea y el vómito, siendo muy posible que en pocos años se cuente con nuevos medicamentos relacionados con los endocannabinoides para diversas patologías de difícil tratamiento. Se concluye que, para el caso en particular, dada la procedencia del paciente, la demostración de su patología cervical y los signos clínicos que presenta compatibles con el consumo crónico de marihuana, es factible que en efecto esta droga forme parte del tratamiento prescrito por el médico tratante en su país de origen<sup>76</sup>.

Países como Canadá y Estados Unidos promueven la venta de productos sintéticos sin recetas, lo que ha generado cambios en los patrones de uso, el consumo de nuevas sustancias psicoactivas y el impacto en la salud de estas sustancias requiere una mayor y mejor comprensión (por medio de evidencia científica), con el fin de que los esfuerzos que se realicen generen un impacto importante en la salud pública.

Por lo que todavía quedan muchos retos para Costa Rica en cuanto a la despenalización del cannabis, pero es importante reconocer lo positivo del uso y consumo de la sustancia para la salud pública y cómo esto tiene y tendrá un gran impacto en la sociedad costarricense.

## **CAPÍTULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## Conclusiones

- ✓ Tras describir características generales del cannabis y sus usos en pacientes que presentan enfermedades y síntomas crónicos, se concluye que el cannabis proviene de la marihuana que es una planta herbácea, dioica, anual, que pertenece a las *Cannabaceae Familia*. De acuerdo con el análisis realizado el Cannabis produce la mayor cantidad y concentración de principios activos; produce principalmente fibras y aceite: ambas especies tienen propiedades psicoactivas.
- ✓ Los efectos terapéuticos de los cannabinoides se utilizan en el tratamiento de enfermedades neuropáticas, oncológicas y dolor sintomático en esclerosis múltiple en pacientes que no responden a los tratamientos habituales, epilepsia, espasticidad (relacionado con la esclerosis múltiple), enfermedad de Huntington o lesiones medulares, SIDA y cáncer terminal, náuseas, vómitos inducidos por quimioterapia, picazón, alergias, síntomas psiquiátricos y condiciones de motilidad. El Cannabis que se administra por vía oral (o rectal) se utiliza en pacientes en fase terminal; en realidad es una droga anti sufrimiento verdaderamente útil.
- ✓ Se han presentado diversos debates sobre su uso tras establecer su eficacia y seguridad en algunas de las enfermedades mortales, por ejemplo: esclerosis múltiple, artritis, epilepsia, glaucoma, VIH, dolor crónico, enfermedad de Alzheimer y cáncer.
- ✓ En relación con algunos usos terapéuticos del cannabis en el abordaje de pacientes ambulatorios y hospitalizados, así como posibles efectos,

se registraron que las propiedades terapéuticas potenciales, y sus preparaciones se han utilizado como remedios tradicionales para tratar el dolor y la emesis. Los cannabinoides sintéticos se utilizan clínicamente como analgésicos, anti espásticos, antieméticos y estimulantes del apetito. La toxicidad significativa del cannabis es poco común en los adultos, pero puede causar una amplia gama de efectos adversos agudos y en el largo plazo, dependiendo de la dosis.

- ✓ Se reflejó en este estudio que los pacientes han reclamado el uso médico del cannabis dentro de los centros de salud, lo que perjudica a los pacientes que así lo requieran.
- ✓ En relación con los usos terapéuticos del cannabis en el tratamiento de pacientes oncológicos, epilépticos, y sus respectivos síntomas relacionados con el dolor, náuseas y vómitos, se concluye se observaron reducciones significativas en la frecuencia del dolor y las convulsiones después del tratamiento con cannabis medicinal. En resumen, los efectos antitumorales de los cannabinoides sintéticos, como la inhibición del crecimiento celular, la viabilidad, la proliferación y la invasión, el aumento de la apoptosis y la supresión de citoquinas proinflamatorias específicas, son generalmente similares a los efectos antitumorales de los cannabinoides derivados de plantas. Además, los cannabinoides sintéticos tienen el potencial de ser aún más selectivos y potentes que sus contrapartes naturales y, por lo tanto, representan un enfoque terapéutico prometedor.
- ✓ No hay ensayos publicados que examinen el impacto del CBD solo en

las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

- ✓ Tras la posible aplicación del cannabis como método terapéutico complementario en el abordaje de los pacientes de estudio en el contexto médico costarricense, se concluye que la evidencia científica a nivel nacional con el tema ha sido limitada, por lo que la decisión de incorporar los cannabinoides como analgésicos dependerá de la gravedad del dolor, vómitos u otro padecimiento y del resultado de otros tratamientos probados que hayan fracasado, y deben considerarse solo como terapia de tercera línea en pacientes seleccionados.

### **Recomendaciones**

Las recomendaciones establecidas después de la realización de la investigación son las siguientes:

- ✓ Incentivar la creación de talleres, charlas y demás acciones similares a través de la unión entre las diferentes instituciones encargadas de velar por el bienestar de los pacientes con dolor crónico o afecciones propias de padecimientos oncológicos, tales como CCSS, por medio de la coordinación con el equipo interdisciplinario de atención primaria, en temas de prevención de enfermedades o comorbilidades que puedan ser tratadas por medio del uso terapéutico del cannabis, esto con el fin de que se considere la información propuesta para generar información

contextualizada y útil para potenciar su uso en la población más afectada.

- ✓ Mejorar la calidad de vida en pacientes con cáncer, considerando que el cannabis puede desempeñar un papel importante en el control de los síntomas en esta población. Por lo que se recomienda a los profesionales de la salud discutir los beneficios potenciales y los efectos adversos del cannabis junto con los puntos de asesoramiento para permitir que los pacientes usen cada forma de dosificación de manera adecuada.
  
- ✓ Se recomienda la motivación para el desarrollo del presente tema radica para poder reconocer la información que tiene el consumo de dicho componente como medicamento de tratamiento paliativo y así poder ayudar a los interesados en el mismo para poder tener conocimiento sobre las cuestiones científicas, clínicas y normativas que pueden surgir cuando se plantea la posibilidad de utilizar el Canabidiol (CBD) para tratar los síntomas de enfermedades médicas y así como futuros y actuales profesionales en salud, la educación y el reconocimiento de las distintas vías que forman las necesidades en el proceso de salud-enfermedad.

## **CAPÍTULO VII – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Caroline A. MacCallum, Ethan B. Russo, Practical considerations in medical cannabis administration and dosing, *European Journal of Internal Medicine*, Volume 49, 2018, Pages 12-19, ISSN 0953-6205, <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.004>.
2. Avello L Marcia, Pastene N Edgar, Fernández R Pola, Córdova M Pia. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2017 Mar [citado 2022 Nov 26] ; 145( 3 ): 360-367. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000300010&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300010&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>.
3. Kapur B, Lala P, Shaw J. Pharmacogenetics of chronic pain management. *Clin Biochem* 2014; 47: 1169-87.
4. Jacome Roca A. Cannabis medicinal. *ANM*. 2014; 36(4): 293-297.
5. Castaño G, Velásquez E, Olaya A. Aporte al debate de la legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. *Rev Fac Nac*. 2017; 35(1): 16-26.
6. Sanz A, Zudaire M, Morejón B, De la Cruz V, Gardeazabal I, López J, et al. Como responder al paciente con cáncer avanzado que nos plantea el uso de cannabis como tratamiento sintomático. *Med Paliat*. 2014; 21(2): 79-88.
7. Desroches J. Cannabis medicinal y dolor. *IASP*. 2014; 22(3): 1-7.
8. Reyes de León O. Uso terapéutico del cannabis. [Tesis de Licenciatura en Enfermería]. Chile: Universidad de la Laguna: 2015.
9. Duran M. Uso terapéutico de los cannabinoides. *EGUZKILORE*. 2005; 19(1): 139-149.

10. Tramer M, Carroll D, Campbell F, Reynolds D, Moore R, McQuay H. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting, quantitative systematic review. *BMJ*. 2001; 23(3): 16-21.
11. Kochen S. Uso del cannabis en la epilepsia. Situación actual a nivel internacional y en nuestro país. *Rev Arg de Psiquiat*. 2016; 27(1): 457-462.
12. Peyraube R, Bouso J. ¿Marihuana como medicina? Uso médico y terapéutico del cannabis y los cannabinoides. 1a ed. México: México unido contra la delincuencia; 2015.
13. Brunton, L Goodman, M & Gilman, C. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2007. México DF: Ed. Mac Graw Hill
14. Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Hop Clíni Uni Chile*. 2015; 26(1): 47-138.
15. Gómez, D, García H. Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso. *Biomédica*. 2022; 42(9): 450-458.
16. Meléndez A. Cannabis, efectos adversos y terapéuticos. [Trabajo de fin de grado de enfermería]. Cantabria, España: Universidad de Cantabria; 2016.
17. Avello, M, Pastene, E; Fernández, P y Córdova, P. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Med Chile* 2017; 145: 360-367.  
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v145n3/art10.pdf>
18. Abrams DI, Couey P, Shade SB, Kelly ME, Benowitz NL. Cannabinoid-opioid interaction in chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90 (6): 844-51.
19. IAFA. Encuesta Nacional sobre Consumo de Drogas en Población de Educación Secundaria. Costa Rica 2012.

[http://www.iafa.go.cr/investigaciones/epidemiologica/Consumo\\_drogas\\_%20juventud\\_escolarizada\\_2012.pdf](http://www.iafa.go.cr/investigaciones/epidemiologica/Consumo_drogas_%20juventud_escolarizada_2012.pdf)

20. ONU. Oficina contra la Droga y el Delito, 2006. Recuperado de:  
:http://www.cicad.oas.org/oid/new/statistics/siduc/infofinal\_estudio\_comparativo.pdf
21. Buitrago, V y Padilla, M (2008) Factores protectores y de riesgo socio familiar para la salud mental de la población adulta mayor hospitalizada en la Clínica Nuestra Señora de la Paz durante el segundo semestre de 2007. Tesis para optar por el grado de licenciatura en Trabajo Social de la Universidad de la Salle.
22. Espinoza, J ; Guerrero, Y Sequeira, L (2012) Factores que inciden en la calidad de vida de las personas adultas mayores en la comunidad de Puerto Jiménez del Distrito 02 de Golfito durante el año 2012. Tesis para optar por el grado de Licenciatura en Ciencias de la Educación con énfasis en Orientación. Universidad Católica de Costa Rica.
23. Dittel, I y Cordero, P (2013) Los componentes ambientales y de actividad y participación que influyen en la valoración de la percepción de la calidad de vida de personas con diagnóstico de Trastorno Afectivo Bipolar (TAB). Tesis para optar por el grado de Licenciatura en Psicología de la Universidad Católica de Costa Rica.
24. Quintanar, A (2010) Análisis de la calidad de vida en adultos mayores del municipio de Tetepango, Hidalgo: a través del instrumento WHQOL-BREF. Tesina para obtener el título de Licenciada en Psicología. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. España. Recuperado el 18/06/14 en:

[http://www.uaeh.edu.mx/nuestro\\_alumnado/esc\\_sup/actopan/licenciatura/Analisis%20de%20la%20calidad%20de%20vida.pdf](http://www.uaeh.edu.mx/nuestro_alumnado/esc_sup/actopan/licenciatura/Analisis%20de%20la%20calidad%20de%20vida.pdf)

25. Urzúa, A. Calidad de vida en salud. Universidad Católica del Norte. 2008. Chile: Nova Copy
26. Montero-Oleas, N., Arevalo-Rodriguez, I., Núñez-González, S. et al. Uso terapéutico de cannabis y cannabinoides: mapeo de evidencia y evaluación de revisiones sistemáticas. BMC Complement Med Ther 20 , 12 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2803-2>
27. Youssef NA, Schneider MP, Mordasini L, Ineichen BV, Bachmann LM, Chartier-kastler E, et al. Cannabinoides para el tratamiento de la disfunción neurogénica del tracto urinario inferior en pacientes con esclerosis múltiple: una revisión sistemática y un metanálisis. Internacional BJU 2017;119:515–21.
28. Koppel BS, Fife T, Youssof S. Revisión sistemática: eficacia y seguridad de la marihuana medicinal en trastornos neurológicos seleccionados. Informe del Subcomité de Desarrollo de Directrices de la Academia Estadounidense de Neurología. Neurología. 2014;82:1556–63.
29. Machado F, Stefano S, De Cassia R, Rosa L, Da Silveira D. Uso terapéutico de Cannabis sativa en náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia en pacientes con cáncer: revisión sistemática y metanálisis. Eur J Cancer Care (inglés). 2008;17:431–43.
30. Cannabidiol en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento: un ensayo de intervención de etiqueta abierta. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Lancet Neurol. 2016; 15 :270–278.

31. Hill AJ, Hill TDM, Whalley BJ. Endocannabinoides: características moleculares, farmacológicas, conductuales y clínicas. Oak Park, IL: Bentham Science Publishers; 2013. El desarrollo de terapias basadas en cannabinoides para la epilepsia; págs. 164–204
32. Los receptores de cannabinoides tipo 2 median una plasticidad específica del tipo de célula en el hipocampo. Stempel AV, Stumpf A, Zhang HY, et al. *Neurona*. 2016; 90 :795–809
33. Los ratones con receptor cannabinoide 1/2 doble knockout desarrollan epilepsia. Rowley S, Sun X, Lima IV, Tavenier A, de Oliveira ACP, Dey SK, Danzer SC. *Epilepsia*. 2017; 58 :162–166
34. Zaheer S, Kumar D, Khan MT, Giyanwani PR, Kiran F. Epilepsy and Cannabis: A Literature Review. *Cureus*. 2018 Sep 10;10(9):e3278. doi: 10.7759/cureus.3278. PMID: 30443449; PMCID: PMC6235654.
35. El metabolismo del delta 9-tetrahidrocannabinol y cannabinoides relacionados en el hombre. Wall ME, Pérez-Reyes M. *J Clin Pharmacol*. 1981; 21 :178–189.
36. Cannabidiol en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento: un ensayo de intervención de etiqueta abierta. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. *Lancet Neurol*. 2016; 15 :270–278
37. Interacción fármaco-fármaco entre clobazam y cannabidiol en niños con epilepsia refractaria. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. *Epilepsia*. 2015; 56 :1246–1251
38. Cannabidiol en pacientes con convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (GWPCARE4): un ensayo de fase 3 aleatorizado, doble

- ciego, controlado con placebo. Thiele EA, Marsh ED, French JA, et al. Lanceta. 2018; 391 :1085–1096
39. Una encuesta nacional australiana sobre el uso de cannabis medicinal para la epilepsia: la historia del tratamiento con medicamentos antiepilépticos predice el uso de cannabis medicinal. Suraev AS, Todd L, Bowen MT, Allsop DJ, McGregor IS, Ireland C, Lintzeris N. Epilepsy Behav. 2017; 70 :334–340.
40. Grimison, P. et al. Extracto oral de cannabis con THC:CBD para las náuseas y los vómitos refractarios inducidos por la quimioterapia: un ensayo cruzado de fase II, aleatorizado y controlado con placebo. Annals of oncology. VOLUMEN 31, NÚMERO 11, P1553-1560,01 DE NOVIEMBRE DE 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.020>
41. Covarrubias-Torres N, Uso medicinal de la Marihuana. Anestesia en México 2019, Volumen 31, número 2, Mayo-agosto: (49-58)
42. Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina; División de Salud y Medicina; Junta de Salud de la Población y Práctica de la Salud Pública; Comité sobre los Efectos de la Marihuana en la Salud: Una Agenda de Investigación y Revisión de Evidencia. Los efectos del cannabis y los cannabinoides en la salud: el estado actual de la evidencia y las recomendaciones para la investigación. Washington (DC): Prensa de las Academias Nacionales (EE. UU.); 2017 12 de enero. 3, Cannabis: prevalencia del uso, regulación y panorama de políticas actuales. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425763/>

43. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. Metodología de la Investigación. Quinta Edición. 2018. Editorial McGraw-Hill. México DF.
44. Gómez-Luna, Eduardo, Fernando-Navas, Diego, Aponte-Mayor, Guillermo, Betancourt-Buitrago, Luis Andrés, Metodología para la revisión bibliográfica y la gestión de información de temas científicos, a través de su estructuración y sistematización Dyna, vol. 81, núm. 184, abril, 2014, pp. 158-163 Universidad Nacional de Colombia Medellín, Colombia
- 45.. Barrales-Cureño, H.J.; et al. Chemical Characteristics, Therapeutic Uses, and Legal Aspects of the Cannabinoids of Cannabis sativa: A Review. Brazilian Archives of Biology and Technology. Vol.63: e20190222, 2020 [www.scielo.br/babt](http://www.scielo.br/babt)
46. Lorenzetti V, Cousinjn J, Solowij N, Garavan H, Suo C, Yucel M, Verdejo-García A. The neurobiology of Cannabis use disorders: a call for evidence. Front Behav Neurosci. 2017 May;10:1-3.
47. Koltai H, Poulin P, Namdar D. Promoting cannabis products to pharmaceutical drugs. European J Pharm Sci. 2019 Apr;132:118-0.
48. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the Central Nervous System. Int J Mol Sci. 2018 Mar;19:1-3.
49. MacCalluma CA, Ethan B. Russo BE. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. Eur J Case Rep Intern Med. 2018 Mar;49:12-9.
50. Weston-Green K. The united chemicals of cannabis: beneficial effects of cannabis phytochemicals on the brain and cognition. In: Advances in

- Cannabinoid Research. Willard JC, Laprairie RB, editor. Ukraine: IntechOpen; 2018. 1-19 p.
51. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The plant of the thousand and one molecules. *Front Plant Sci.* 2017 Feb;7:1-17.
52. Should Medical Cannabis Administered by Inhalation Be Allowed for Hospitalized Patients? *Can J Hosp Pharm.* 2018 May-Jun;71(3):211-214. Epub 2018 Jun 28. PMID: 29955195; PMCID: PMC6019082.
53. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L. Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;65(50–51):1445–52. doi: 10.15585/mmwr.mm655051e1. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Roy G. Opioid-related overdose figures show grim reality of Canadian epidemic. *Globe and Mail.* 2017. Available from: <https://beta.theglobeandmail.com/news/national/opioid-related-overdose-figures-show-grim-reality-of-canadian-epidemic/article36257932/?ref=http://www.theglobeandmail.com&>.
55. Reiman A, Welty M, Solomon P. Cannabis as a substitute for opioid-based pain medication: patient self-report. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2017;2(1):160–6. doi: 10.1089/can.2017.0012.
56. Stith SS, Vigil JM, Adams IM, Reeve AP. Effects of legal access to cannabis on scheduled II–V drug prescriptions. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):59–64.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.017.

57. Park JY, Wu LT. Prevalence, reasons, perceived effects, and correlates of medical marijuana use: a review. *Drug Alcohol Depend.* 2017;177:1–13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.03.009.
58. Holitzki H, Dowsett LE, Spackman E, Noseworthy T, Clement F. Health effects of exposure to second- and third-hand marijuana smoke: a systematic review. *CMAJ Open.* 2017;5(4):E814–22. doi: 10.9778/cmajo.20170112.
59. James A Croker, PhD, Julie Bobitt, PhD, Kanika Arora, PhD, Brian Kaskie, PhD, *Medical Cannabis and Utilization of Nonhospice Palliative Care Services: Complements and Alternatives at End of Life, Innovation in Aging, Volume 6, Issue 1, 2022, igab048, <https://doi.org/10.1093/geroni/igab048>*
60. Zafar R, Schlag A, Phillips L, et al Medical cannabis for severe treatment resistant epilepsy in children: a case-series of 10 patients *BMJ Paediatrics Open* 2021;5: e001234. doi: 10.1136/bmjpo-2021-001234
61. Chandra S, Lata H, ElSohly MA, Walker LA, Potter D. Cultivo de cannabis: cuestiones metodológicas para obtener un producto de grado médico. *Comportamiento de la epilepsia.* 2017; 70 (parte B): 302–12
62. Rosenberg CE, Patra PH, Whalley BJ. Efectos terapéuticos de los cannabinoides en modelos animales de convulsiones, epilepsia, epileptogénesis y neuroprotección relacionada con la epilepsia. *Comportamiento de la epilepsia.* 2017; 70 (parte B): 319–27
63. Mathern GW, Beninsig L, Nehlig A. Menos especialistas apoyan el uso de marihuana medicinal y CBD en el tratamiento de pacientes con epilepsia en comparación con otros profesionales médicos y pacientes: resultado de la encuesta de Epilepsia. *Epilepsia.* 2015; 56 :1–6.

64. Daniel Zhou, Erin Dennis, Isha Snehal, \*Arun Swaminathan. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: A Review EMJ. 2021; DOI/10.33590/emj/21-000951. <https://doi.org/10.33590/emj/21-000951>.
65. Dariš B, Tancer Verboten M, Knez Ž, Ferk P. Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. Bosn J Basic Med Sci. 2019 Feb 12;19(1):14-23. doi: 10.17305/bjbms.2018.3532. PMID: 30172249; PMCID: PMC6387667.
66. Romano B, Pagano E, Orlando P, Capasso R, Cascio MG, Pertwee R, et al. La delta9-tetrahidrocannabivarina pura y un extracto de Cannabis sativa con alto contenido en delta9-tetrahidrocannabivarina inhiben la producción de nitrito en los macrófagos peritoneales murinos. Pharmacol Res. 2017; 113 (parte A): 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.07.045>
67. Caulley L : Marihuana medicinal para el dolor crónico . N Engl J Med 379: 1575 - 1577 , 2018
68. Blake A , Wan BA , Malek L , et al: Una revisión selectiva del cannabis medicinal en el tratamiento del dolor por cáncer . Ann Palliat Med 6: S215 - S222 , 2017
69. Busse JW , Vankrunkelsven P , Zeng L , et al: Cannabis medicinal o cannabinoides para el dolor crónico: una guía de práctica clínica . BMJ:374: n2040 , 2021
- 70.. Whiting PF , Wolff RF , Deshpande S , et al: Cannabinoides para uso médico: una revisión sistemática y metanálisis . JAMA 313: 2456 - 2473 , 2017

- 71.. Phillips RS , Friend AJ , Gibson F , et al: Medicamentos antieméticos para la prevención y el tratamiento de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia en la infancia . Base de datos Cochrane Syst Rev 2: CD007786 , 2017
72. Inglet S , Winter B , Yost SE , et al: Datos clínicos para el uso de tratamientos a base de cannabis: una revisión exhaustiva de la literatura . Ann Pharmacother 54: 1109 - 1143 , 2020
73. Davis MP : Cannabinoides para el control de los síntomas y la terapia del cáncer: la evidencia . J Natl Compr Cancer Netw 14: 915 - 922 , 2016
74. Dariš B , Verboten MT , Ž Knez , et al: Cannabinoides en el tratamiento del cáncer: potencial terapéutico y legislación . Bosn J Basic Med Sci 19: 14 - 23 , 2019
75. Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina, División de Salud y Medicina, Junta de Salud de la Población y Prácticas de Salud Pública, Comité sobre los Efectos de la Marihuana en la Salud: Una Revisión de Evidencia y Agenda de Investigación: Los Efectos en la Salud del Cannabis y los Cannabinoides: El Estado Actual de Evidencia y Recomendaciones para la Investigación. Washington, DC , National Academies Press (EE. UU.) , 2017
76. Abarca-Villalobos Z y Flores-Sandí G. Uso terapéutico de cannabinoides bajo prescripción médica AMC, vol 49 (2), abril-junio 2007

77. Pratt, M., Stevens, A., Thuku, M. *et al.* Beneficios y daños del cannabis medicinal: una revisión de alcance de revisiones sistemáticas. *Syst Rev* **8**, 320 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1243-x>
78. Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina, División de Salud y Medicina, Junta de Salud de la Población y Práctica de Salud Pública y Comité sobre los Efectos de la Marihuana en la Salud: Una Agenda de Investigación y Revisión de Evidencia. Los efectos del cannabis y los cannabinoides en la salud: el estado actual de la evidencia y las recomendaciones para la investigación. EE. UU.: Prensa de las Academias Nacionales; 2017
79. Häuser W, Petzke F, Fitzcharles MA. Eficacia, tolerabilidad y seguridad de los medicamentos a base de cannabis para el tratamiento del dolor crónico: una descripción general de las revisiones sistemáticas. *Eur J Pain Lond Engl.* 2018;22:455–70
80. Herzog S, et al. Revisión sistemática de los costos y beneficios de los medicamentos prescritos a base de cannabis para el tratamiento de enfermedades crónicas: lecciones de la esclerosis múltiple. *Farmacoeconomía.* 2017
81. Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Nabilona para el manejo del dolor crónico: una revisión de la efectividad clínica, la seguridad y las pautas. *Respuesta Rápida Rep.* 2011.
82. Número de pacientes de marihuana medicinal legal - Marihuana medicinal - ProCon.org. <https://medicalmarijuana.procon.org/view.resource.php?resourceID=005889> .

83. Miller, J., 12 de diciembre, OCU y 2016. El número de canadienses que compraron marihuana medicinal legal se triplicó el año pasado | Ciudadano de Ottawa. <https://ottawacitizen.com/news/local-news/number-of-canadians-buying-legal-medical-marijuana-triples-in-just-one-year> (2016).
84. Tricco AC, et al. Extensión PRISMA para revisiones de alcance (PRISMA-ScR): Lista de verificación y explicación. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–73.
85. Centro de Estadísticas y Calidad de la Salud del Comportamiento. Encuesta nacional sobre consumo de drogas y salud. Rockville, MD: Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias; 2013.
86. Fergusson DM, Boden JM. Consumo de cannabis y resultados posteriores en la vida. *Adicción.* 2008; 103 :969–76.
87. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med.* 2014 Jun 5;370(23):2219-27. doi: 10.1056/NEJMra1402309. PMID: 24897085; PMCID: PMC4827335.
88. ONU. El Informe Mundial sobre las Drogas 2022 de la UNODC destaca las tendencias del cannabis posteriores a su legalización, el impacto ambiental de las drogas ilícitas y el consumo de drogas entre las mujeres y las personas jóvenes. 2022.  
<https://www.unodc.org/unodc/es/press/releases/2022/June/unodc-world-drug-report-2022-highlights-trends-on-cannabis-post-legalization--environmental-impacts-of-illicit-drugs--and-drug-use-among-women-and-youth.html>

89. Rodríguez-Villalta, Paula Camila. Cannabis sin tabú: Análisis de la situación del consumo de cannabis en Costa Rica.2022. *Revista Espiga* , 21 (43), 171-196. <https://dx.doi.org/10.22458/re.v21i43.4250>

## **CAPÍTULO VII -Anexos**



### Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Russo, E (2017). Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore <i>Epilepsy &amp; Behavior</i> 70 (2017) 292–297		Cannabis and epilepsy: An ancient treatment returns to the fore	Revisión bibliográfica	5	Artículos científicos	Se realizó una revisión de literatura usando los motores de búsqueda de MEDLINE y Google académico de los últimos 5 años.	<b>El cannabis se ha asociado con el tratamiento de la epilepsia a lo largo de la historia, y si las antiguas fuentes asirias referirse a la "mano del fantasma" se consideran creíbles, esta relación puede abarcar cuatro milenios. Una tradición de el uso continuó en la medicina árabe y la práctica ayurvédica en la India, lo que condujo, a su vez, a los primeros experimentos en Europa y América del Norte con "cáñamo indio". La falta de estandarización, los problemas de biodisponibilidad y, en última instancia, la prohibición fueron factores que hicieron que los medicamentos a base de cannabis no logran mantener el uso generalizado en el tratamiento de las convulsiones.</b>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							<p>pero la investigación se reanudó en la década de 1970 con señales interesantes observadas tanto en el laboratorio como en entornos clínicos. Los primeros estudios de casos se mostraban prometedores, pero carecían del suficiente rigor. La reanudación de la investigación junto con la experimentación masiva por parte de las familias de pacientes con epilepsia ha generado un gran interés en los medicamentos a base de cannabis para su tratamiento una vez más, con mayor énfasis en el cannabidiol, pero investigación adicional sobre el tetrahidrocannabinol, ácido tetrahidrocannabinólico y otros fitocannabinoides.</p>
Jesse Elliott a, b, *, Deirdre DeJean c , Beth K. Potter a ,		Barriers in accessing medical cannabis	Estudio cualitativo	5	19 padres de menores con epilepsia.	Se realizo entrevistas semiestructuradas	Los padres buscan el cannabis medicinal como tratamiento para la epilepsia

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
Doug Coyle a , Tammy Clifford a , Bláthnaid McCoy d,e , George A. Wells		for children with drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative study				con 19 padres para obtener sus experiencias con el cannabis medicinal. Analizamos los datos de acuerdo con cinco dimensiones de acceso, a saber, accesibilidad, aceptabilidad, disponibilidad, asequibilidad y adecuación.	resistente a los medicamentos de sus hijos porque de una necesidad insatisfecha percibida. Sin embargo, los padres encuentran barreras para acceder al cannabis medicinal en Canadá, y Se necesitan estrategias para garantizar que los niños que usan cannabis medicinal reciban la atención adecuada de profesionales de la salud con capacitación en el cuidado de la epilepsia, medicamentos antiepilépticos y cannabis medicinal.
Marissa Gibbard BSc, Dawn Mount BA ECE, Shahrar R. Rassekh MD MHSc, Harold (Hal) Siden MD MHSc2021		Family attitudes about and experiences with medical cannabis in children with cancer or epilepsy: an exploratory qualitative study	Estudio cualitativo	5	9 padres de menores con epilepsia.	Se realizaron entrevistas semiestructuradas entre abril y julio de 2019. Los participantes fueron padres de niños que asisten a clínicas de oncología o cuidados paliativos del BC Children's Hospital, reclutados a través de carteles,	<b>Las principales razones para el consumo de cannabis fueron la epilepsia (6 niños) o el tratamiento con quimioterapia (4 niños). cinco principales</b> <b>Se identificaron los temas. 1) Contexto infantil y familiar, y cannabis como último recurso: los niños eran vistos como gravemente enfermos; padres buscados</b>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						<p>correos electrónicos o referencias. Los participantes se incluyeron si hablaban inglés y su hijo usaba algún tipo de cannabis con fines médicos. Las entrevistas incluían preguntas abiertas sobre el consumo de cannabis del niño. Las entrevistas fueron grabadas y transcritas, y se realizó un análisis temático utilizando la descripción cualitativa.</p>	<p><b>cannabis por desesperación y responsabilidad hacia su hijo. 2) Diversas fuentes de información informadas para la toma de decisiones: los padres carecían recursos de los proveedores de atención médica y buscó el apoyo de las redes sociales, la industria y otras familias. 3) El cannabis como medicamento ambiguo: el cannabis se consideraba tanto una droga seria que los médicos deberían recetar como un producto natural alternativo para la salud. seguro para perseguir solo. 4) Efectos percibidos: los padres percibieron los beneficios médicos con poca preocupación por los efectos adversos. 5) Legales y desafíos financieros: los padres estaban dispuestos a obtener cannabis a pesar de los altos costos y la legalidad incierta.</b></p>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							<b>Interpretación: Los padres de niños con condiciones severas buscaron cannabis medicinal a pesar de los obstáculos y necesitaban información imparcial para acceder solos. Se necesita investigación científica para desarrollar pautas médicas pediátricas para informar las decisiones.</b>
Arti Kerai, Tin Fei Sim, Lynne Emmerton Complementary Therapies in Clinical Practice 33 (2018) 43–48		<b>Medical cannabis: A needs analysis for people with epilepsy</b>	Ensayo clínico aleatorizado	1	Se seleccionaron diez (10) artículos de los buscadores mencionados anteriormente, donde se recopilaron los datos más relevantes para una revisión sistemática, y se comparó los 54 participantes dentro de los	Se administró una encuesta en línea a miembros de una organización de apoyo a la epilepsia en el oeste de Australia. Se exploró la experiencia con el cannabis para el tratamiento de la epilepsia, junto con el deseo de probar una(s) formulación(es) farmacéutica(s) particular(es). Resultados: Participaron personas con	La Hipoacusia inducida por ruido es un fenómeno cada vez más estudiado. En esta revisión se recopila la historia, la etiología, prevalencia, evaluación y tratamiento de la hipoacusia inducida por ruido, con el objetivo de ofrecer información actualizada para el profesional que se dedica al manejo de la misma. Además, se destaca la afectación auditiva por exposición a ruido recreacional en la población adolescente. Hoy por hoy existen varias teorías que intentan Se

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
					que se encuentran cuidadores y personas con epilepsia	epilepsia (33/71) y cuidadores (38/71). Cincuenta y cuatro participantes indicaron no tener experiencia con el cannabis medicinal, aunque 35, principalmente con una respuesta inadecuada a los medicamentos recetados, fueron dispuestos a pedir una receta. Las preocupaciones incluían la dificultad para acceder al cannabis y el alto costo de este tratamiento. Las tabletas/cápsulas fueron la forma de dosificación más aceptable para el desarrollo. Conclusión: estos hallazgos sugieren un amplio interés en probar el cannabis	Los hallazgos sugieren un amplio interés en probar el cannabis medicinal en casos individuales de refractario epilepsia, a pesar del cuerpo de literatura en desarrollo y algunas preocupaciones sobre el costo y la adquisición.

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						medicinal en casos individuales de refractario epilepsia, a pesar del cuerpo de literatura en desarrollo y algunas preocupaciones sobre el costo y la adquisición.	
· Various Jesse Elliotta, b, *, Deirdre DeJeanc , Tammy Clifforda , Doug Coylea , Beth K Pottera , Becky Skidmored , Christine Alexandere , Alexander E. Repetskie , Vijay Shuklab , Bláthnaid McCoyf, g , George A. Wellsa,		Cannabis-based products for pediatric epilepsy: An updated systematic review	Revision sistemática	4	35 estudios	En los ECA, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el cannabidiol y placebo para ausencia de convulsiones (riesgo relativo 6,77, intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,36–128,38), calidad de vida (diferencia de medias [DM] 0,6, IC del 95 % –2,6 a 3,9), o interrupción del sueño (DM –0,3, IC del 95 % –0,8 a 0,2). Datos de	Los resultados fueron la ausencia de convulsiones, la frecuencia de las convulsiones, la calidad de vida, sueño, estado epiléptico, muerte, eventos adversos gastrointestinales y visitas a la sala de emergencias. Resultados: Treinta y cinco estudios, incluidos cuatro ECA, evaluaron los beneficios y los daños de los productos a base de cannabis en la epilepsia pediátrica (12 desde abril de 2018). Todos incluían productos a base de cannabis como tratamiento adyuvante, y el cannabidiol más involucrado. Conclusión: la evidencia recientemente disponible

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						tanto los ECA como los NRS sugieren que el cannabidiol reduce la frecuencia de las convulsiones y aumenta la respuesta al tratamiento; sin embargo, existe un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales.	respalda los hallazgos anteriores de que el cannabidiol probablemente reduce la frecuencia de las convulsiones en niños con epilepsia resistente a los medicamentos tasa de éxito general del 20%.
Renandro de Carvalho Reis a, *, Kelson James Almeida a,b,c , Luciano da Silva Lopes a , Cíntia Maria de Melo Mendes d , Edson Bor-Seng-Shu c Epilepsy & Behavior 102 (2020) 106635		Efficacy and adverse event profile of cannabidiol and medicinal cannabis for treatment-resistant epilepsy: Systematic review and meta-analysis	Revisión sistemática	4	236 artículos	Este documento tuvo como objetivo examinar sistemáticamente la eficacia y el perfil de eventos adversos (EA) del cannabidiol y el cannabis medicinal mediante el análisis de datos cualitativos y metaanalíticos. Utilizamos los términos ("Cannabidiol" O "Cannabis") Y "Epilepsia" Y ("Tratamiento" O	se observó un efecto estadísticamente significativo del cannabidiol en comparación con el placebo (p b 0,00001). Al comparar el tratamiento con cannabidiol o cannabis medicinal, la significancia no fue encontrado para el perfil AE (p = 0,74). Dado que los AA del cannabidiol fueron más frecuentes en tratamientos a corto plazo que en tratamiento a largo plazo (p b 0,00001), este enfoque fue favorable a largo plazo. Además, el cannabidiol es

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						<p>"Terapéutica") como palabras clave para recuperar estudios indexados en PubMed, Bases de datos ScienceDirect y CENTRAL. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: estudios clínicos de carácter longitudinal diseño observacional e intervención con derivados de cannabinoides, especialmente cannabidiol y cannabis medicinal, donde algunos resultados involucraron la frecuencia de ataques epilépticos. Usamos el software Review Manager de la Colaboración Cochrane (RevMan 5.1.6) para el</p>	<p>más eficaz que el placebo, independientemente de la etiología de los síndromes epilépticos y la dosis. En general, el perfil AE no difirió entre los tratamientos con cannabidiol o cannabis medicinal, aunque sí difirió favorablemente para el tratamiento a largo plazo que para el tratamiento a corto plazo.</p>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						metanálisis y dicotomizamos los artículos a una confianza intervalo del 95%. De 236 artículos, seleccionamos 16 para análisis descriptivo; seleccionamos solo 4 para el metanálisis.	
Ian Freckelton AO QC1 Monash Bioethics Review (2021) 39 (Suppl 1):S4–S25 <a href="https://doi.org/10.1007/s40592-021-00139-z">https://doi.org/10.1007/s40592-021-00139-z</a>		Children as voices and images for medicinal cannabis law reform	Estudio descriptivo	4	97 expedientes de personas menores de edad con epilepsia	Análisis de los expedientes de los pacientes	Este artículo sitúa el movimiento por la legalización del cannabis medicinal dentro el panorama general del ímpetu hacia la legalización del cannabis recreativo. Eso describe el papel que jugaron los niños con síndromes epilépticos en las campañas de reforma de la ley de cannabis medicinal en el Reino Unido y Queensland, New South Gales y Victoria en Australia. Tomando nota de la 'regla de rescate' y la prominencia en campañas mediáticas de niños en casos australianos e

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							<p>ingleses de disputas de los padres con los médicos sobre el tratamiento de sus hijos, revisa si los pacientes pediátricos</p> <p>la epilepsia es un caso de prueba adecuado para la legalización del cannabis medicinal.</p>
<p>Jerzy P. Szaflarski *, E. Martina Bebin Epilepsy &amp; Behavior 41 (2014) 277–282</p>		<p>Cannabis, cannabidiol, and epilepsy — From receptors to clinical response</p>	<p>Estudio descriptivo</p>	<p>4</p>	<p>529 enfermeros y médicos</p>	<p>de junio a agosto de 2017, distribuimos una encuesta de 14 preguntas a médicos oncólogos de Minnesota, enfermeras de práctica avanzada y asistentes médicos que atienden a adultos y niños con cáncer. Se proporcionaron análisis descriptivos para cada pregunta para todos los encuestados. Resultados: De los 529 participantes elegibles de la</p>	<p>Aunque el apoyo al consumo de cannabis en el contexto del cáncer está creciendo, aún quedan barreras significativas. Este estudio ilustra una clara necesidad de brindar a los médicos datos y educación para guiar sus discusiones sobre los beneficios, riesgos y consideraciones de costos del uso de cannabis medicinal para los síntomas relacionados con el cáncer.</p>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						<p>encuesta, 153 (29%) respondieron a nuestra encuesta; 68 encuestados estaban registrados en el MMCP. La mayoría se identificó como oncólogo médico o enfermera especializada en oncología médica/asistente médico (n = 125, 82 %) y la mayoría ejercía en un entorno comunitario (n = 102, 67 %). General, El 65% de los encuestados apoyó el uso de cannabis medicinal. El costo percibido y la investigación inadecuada fueron las barreras más altas para la inscripción de pacientes de MMCP. Las barreras más bajas incluyeron la</p>	

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
						falta de apoyo del grupo de salud por permitir la certificación de pacientes y riesgo de estigma social. De todos los encuestados, el 36 % no tenía confianza para discutir los riesgos y beneficios del cannabis medicinal, y el 85 % quería más educación.	
Malach, M.; Kovalchuk, I.; Kovalchuk, O. Medical Cannabis in Pediatric Oncology: Friend or Foe? Pharmaceuticals 2022, 15, 359. <a href="https://doi.org/10.3390/ph15030359">https://doi.org/10.3390/ph15030359</a>		Medical Cannabis in Pediatric Oncology:	Revisión sistemática	4	136 artículos		Esta revisión tiene como objetivo examinar la evidencia sobre la posible utilidad clínica del cannabis. como un tratamiento contra el cáncer en niños al resumir lo que se sabe actualmente sobre los usos de cannabis medicinal en niños, particularmente en relación con su potencial anticancerígeno.
Mary M. Skrypek, Bruce C. Bostrom *		Medical Cannabis Certification in a	Estudio descriptivo	4	101 pacientes con SSNHL.	investigó el uso de electroacupuntura (EA) para el	Los diagnósticos más comunes

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
and Anne E. Bendel		Large Pediatric Oncology Center				<p>tratamiento de pacientes con pérdida auditiva neurosensorial súbita (SSNHL).</p> <p>Entre mayo de 2016 y abril de 2020 se analizaron retrospectivamente 140 pacientes con SSNHL. Fueron asignados a un grupo de tratamiento (n = 70, recibieron EA) y un grupo de control (n = 70, recibieron acupuntura). Recibieron EA o acupuntura durante un total de 3 meses.</p>	<p>fueron leucemia/linfoma (36%), tumores cerebrales (37%) y tumores sólidos malignos (26%). lo mas las indicaciones comunes fueron náuseas, dolor y caquexia por cáncer relacionados con la quimioterapia. El rango de edad en la certificación fue de 1,4 a 28,7 años (mediana de 15,3 años). El tiempo desde el diagnóstico de cáncer hasta la certificación osciló entre 0,5 y 197 meses (mediana de 8,9 meses). La mayoría (94%) fueron certificados durante su primera línea de tratamiento. En los 32 pacientes que fallecieron por cáncer recurrente o progresivo, el tiempo desde la certificación hasta la muerte fue de 1,3 a 30,3 meses (mediana de 4,4 años). A pesar de solicitar la certificación, un subconjunto (24 %) nunca recibió cannabis medicinal. En</p>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
							<p>nuestra experiencia, pediátricos y adultos jóvenes los pacientes oncológicos están interesados en el cannabis medicinal para ayudar a controlar los síntomas relacionados con el tratamiento.</p> <p>El análisis continuo de estos datos identificará la eficacia terapéutica del cannabis medicinal.</p>
<p>Mouhamed Y, Vishnyakov A, Qorri B, Sambhi M, Frank SS, Nowierski C, Lamba A, Bhatti U, Szewczuk MR. Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals. Drug Healthc Patient Saf. 2018 Jun 11;10:45-66. doi:</p>		<p>Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>4</p>	<p>136 artículos</p>		<p>Esta revisión tiene como objetivo complementar el documento de Health Canada proporcionando a los médicos una actualización crítica pero concisa sobre los avances recientes realizados con respecto a la eficacia de MM como una posible opción terapéutica. Una actualización de la literatura de 2013 es importante dados los próximos cambios en la legislación sobre el uso de la marihuana. Además, destacamos brevemente las recomendaciones actuales proporcionadas por las</p>

Autor <sup>1</sup> /Revista <sup>2</sup> Año <sup>3</sup> /	Re <sup>4</sup>	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia <sub>5</sub>	Población	Metodología	Resultados y conclusiones
10.2147/DHPS.S1 58592. PMID: 29928146; PMCID: PMC6001746.							facultades de medicina canadienses sobre los parámetros que deben tenerse en cuenta antes de autorizar el uso de MM, las vías de administración y una descripción general del sistema endocannabinoide en lo que respecta al cannabis. Por último, describimos las condiciones médicas apropiadas para las cuales la autorización de MM puede presentarse como una opción alternativa práctica para mejorar los resultados de los pacientes, así como las consideraciones individuales que los médicos de cabecera deben tener en cuenta.

Fuente: Elaboración propia



