

Del cannabis a los cannabinoides una perspectiva médico-científica

From cannabis to cannabinoids a medical- scientific perspective

Inzunza-C Gustavo^{1*}, Peña-V Alibe¹.

¹Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Sinaloa.

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n2.006>

Recibido 19 Noviembre 2018, aceptado 19 Marzo 2019

RESUMEN

Objetivos. Realizar un análisis bibliográfico desde la perspectiva médico-científica sobre las investigaciones y publicaciones actuales relacionadas con los cannabinoides, el cannabis, implicaciones biológicas, generalidades, cinética, efectos terapéuticos, posibles usos medicinales y toxicidad; que permitan proveer al sector salud y la población en general de respuestas necesarias para el análisis, entendimiento y toma de decisiones sobre este tema controvertido. **Métodos.** Se realiza una revisión bibliográfica buscando referencias en Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, utilizando las palabras Cannabis, marihuana, endocannabinoides, sistema endocannabinoides, cannabis medicinales, publicados en el período comprendido entre 2009 al 2018 en idiomas inglés y español. **Resultados-Conclusiones.** El cannabis a lo largo de la historia humana se ha empleado con diversos fines desde médicos, recreativos, textiles. Siendo las actuales investigaciones científicas prometedoras y controvertidas sobre sus posibles usos. Por tanto consideramos se requiere un abordaje multidisciplinario, global, fiable y apegado a información basada en evidencia que incluya aspectos bio-psico-sociales y geopolíticos.

Palabras Clave: Cannabinoides, cannabis, marihuana, sistema endocannabinoide, fármacos cannabinoides.

ABSTRACT

Objects. A bibliographic analysis from a medical-scientific perspective about current research and publications related to cannabinoids, cannabis, biological implications, generalities, kinetics, therapeutic effects, possible medicinal uses and toxicity; to provide the health sector and the population in general with the necessary answers for the analysis, understanding and decision-making on this controversial issue. **Methods** A bibliographic review is made looking for references in Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, using the words Cannabis, marijuana, endocannabinoids, endocannabinoid system, medicinal cannabis, published in the period from 2009 to 2018 in English and Spanish. **Results-Conclusions.** Cannabis throughout human history has been used for different purposes since medicinal, recreational, textiles. Recent scientific researches are promising and controversial about its possible uses. Therefore, we consider a multidisciplinary, global, and reliable and adherence to information based on evidence that includes bio-psycho-social and geopolitical aspects are required.

Key Words: Cannabinoids, cannabis, marijuana, endocannabinoid system, cannabinoid drugs.

INTRODUCCIÓN

El abordaje del uso del cannabis o de sus derivados activos (cannabinoides) tanto naturales como sintéticos con fines médicos o recreativos es un tema que conlleva un abordaje multidisciplinario de enfoque global, que incluya aspectos biológicos, psicológicos, sociales y geopolíticos que precisen y fundamenten de manera científica y apegada a derecho las consideraciones pertinentes para un adecuado análisis, entendimiento y toma de decisiones.

El presente trabajo pretende abordar esta problemática desde un enfoque bio-psico-social (biológico, psicológico y social), propio del área de la salud, para ello se documentará y se hará referencia de literatura bibliográfica presenté a nivel mundial, partiendo de la metodología descrita.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio básico no experimental tipo documental, transversal y descriptivo, dado que el procedimiento implica el rastreo, organización, sistematización y análisis de un

*Correspondencia: Gusinzunza@live.com.mx

conjunto de documentos electrónicos sobre el tema planteado, en los que las palabras claves apareciesen en el título y/o resumen sobre el período comprendido entre 2009 y 2018 en los idiomas inglés y español.

La búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos como: Elsevier, Pubmed, SciELO, Medline, entre otras; el método de revisión se basó en una minuciosa lectura de los títulos, resúmenes y textos completos de los documentos preseleccionados de las bases de datos consideradas, seleccionando aquellos artículos que por su contenido servían al propósito general de este trabajo.

ASPECTOS HISTÓRICOS

La humanidad desde sus inicios ha encontrado en la naturaleza, de forma accidental o deliberada, sustancias que producen cambios químicos o físicos en el organismo, modificando así sus percepciones, emociones y comportamientos.^{1,2} De este modo, desde la antigüedad, el Cannabis ha sido utilizado con múltiples fines, registrándose sus usos desde hace más 8,000 años en diferentes civilizaciones del todo el mundo; otorgándosele múltiples usos desde religiosos, analgésicos, anestésicos, recreativos e incluso textiles; pasando a lo largo de la historia por diferentes etapas, desde su venta libre, la prohibición por presiones políticas y sociales, su tolerancia y recientemente, su despenalización para uso lúdico y medicinal.^{3,4,5}

Se considera que ha sido y es la especie vegetal más ampliamente difundida y consumida mundialmente como droga ilícita recreacional. Al mismo tiempo, posee el record histórico más prolongado de uso medicinal atribuible a una planta, por lo que no resulta extraña la intensa controversia que surge en cuanto a su uso en la actualidad: por un lado están los que promueven la utilización de sus principios activos con fines terapéuticos o recreativos sean estos naturales o sintéticos y aquellos quienes consideran que es aún temprana su introducción en la clínica y temeraria su legalización, sugiriendo la necesidad de continuar y ampliar los estudios de sus efectos tanto positivos como negativos que condiciona en la salud humana..^{6,7}

Pero es partir del finales de 1990 cuando las investigaciones científicas empiezan a esclarecer las interacciones del cannabis o sus derivados con el organismo humano siendo el descubrimiento más relevante la presencia de un sistema endocannabinoide en el organismo, hecho que disparó el interés médico-biológico en este sistema y dio lugar a numerosas investigaciones que pretenden conocer su papel fisiológico y su participación en procesos patológicos.⁴

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Actualmente, es la droga ilícita más utilizada en el mundo alcanzando 120 a 250 millones de usuarios, con una prevalencia de 2,6 a 5,0% de la población mundial adulta, con mayor prevalencia en América del Norte 10.8% y Oceanía 10.9%, pero se consume en la mayoría de los países. Si bien

su nivel de consumo no es comparable al de drogas legales como el tabaco, el alcohol y la cafeína, si es al menos seis veces superior a cualquiera de las otras drogas ilegales, considerándose la segunda sustancia más fumada después del tabaco.^{8,9.}

Según Naciones Unidas reporta en su informe oficial que más del 4% de la población mundial adulta (162 millones de personas) la consume más de alguna vez durante el año y que el 0,6% (22 millones) la consume a diario; estimándose que en la actualidad a nivel mundial unos 20 millones de personas son adictas a ella^{10.} Esta implicación ha condicionado un impacto sanitario, social y criminológico realmente importante.¹¹

CANNABIS

El cannabis es una planta herbácea anual, dioica, por lo que tiene ejemplares machos y hembras que crecen separados, perteneciente a la familia de las Cannabaceae; originaria de la zona este y central de Asia.¹² Se le reconoce diferentes especies, siendo las tres subespecies principales de esta planta, el cannabis sativa, indica y ruderalis; las cuales difieren entre si debido a si morfología y composición química.^{13,14}

Productos: dependiendo la parte de la planta o los procesos utilizados para su preparación se distinguen tres productos principales, que son la marihuana, el hachís y el aceite de cannabis.¹⁵

- Marihuana: describe la mezcla elaborada a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la Cannabis.¹⁶

- El hachís: resina concentrada que se obtiene a partir de las flores que es desecada y prensada.^{15,16}
- El aceite de Cannabis: es una mezcla de aceites esenciales y resina extraídos de la planta por medio de solventes.

Componentes: la composición del Cannabis es compleja, conteniendo más de 400 compuestos químicos diferentes; pudiendo clasificarse su estructura química en dos componentes; un componente activo conocido como cannabinoides y un componente no activo.^{17,15.}

Mecanismo acción del cannabis: el mecanismo por el que los derivados naturales o sintéticos del cannabis actúa en el organismo es a través de sustancias químicas bioactivas llamadas cannabinoides que inhiben o activan un sistema regulatorio conocido como sistema cannabinoide endógeno.

SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO (SCE)

El sistema cannabinoide endógeno constituye un sistema de comunicación y regulación celular compleja, del que se van conociendo progresivamente diferentes elementos; compuesta de señales químicas y receptores que actúan inhibiendo o activando las respuestas biológicas de manera corta o duradera; de cuya acción depende que se produzca una cierta acción, siendo su papel principal regular la homeostasis del organismo.^{18,19}

En cuanto a sus funciones, en general puede decirse que el sistema endocannabinoide desempeña un papel modulador en diferentes procesos

fisiológicos,²⁰ estando involucrado en la regulación de funciones cognitivas superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés y al dolor, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa, en la ingesta de alimentos, en los movimientos y control de la postura así como en el mantenimiento del balance homeostático,^{15,21} en la modulación de las respuestas inmunes e inflamatorias. Además, influye en los sistemas cardiovascular y respiratorio, controlando la frecuencia cardíaca, la presión sanguínea y las funciones bronquiales. También es importante porque ejerce acciones antiproliferativas en células tumorales.²²

El sistema cannabinoide endógeno está constituido por tres componentes: receptores de membrana específicos para estos sistemas, ligandos cannabinoideos y enzimas que regulan el SCE (figura ilustrativa 1).^{18, 23}

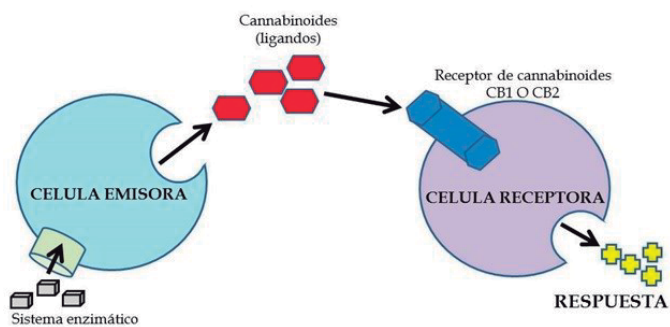


Figura 1: SISTEMA CANNABINOIDE ENDÓGENO (SCE):

Receptores Cannabinoideos, ligandos cannabinoideos y sistema enzimático de activación y finalización de la respuesta biológica. Fuente: Inzunza-C Gustavo. Del Cannabis a los cannabinoideos una perspectiva médico-científica.

RECEPTORES CANNABINOIDEOS

La familia de receptores que responden a los cannabinoideos en todas sus variantes, han sido identificados y clasificados en 2 grupos principales: receptores CB1 (RCB1) y CB2 (RCB2); los cuales pertenecen a la familia de receptores acoplados a una proteína G (G-proteincoupled receptors, GPCR).²⁴

Los receptores CB1; su ubicación es principalmente en las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso periférico, aunque también están presentes en ciertos órganos y tejidos periféricos, como glándulas endocrinas, glándulas salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal; su activación origina los típicos efectos sobre la circulación y el sistema nervioso conocidos tras el consumo de cannabis.^{24,25}

Los receptores CB2 habitualmente considerado receptor periférico, es un polipéptido de 360 aminoácidos que se encuentran principalmente en las células inmunitarias, como leucocitos, bazo y amígdalas. Su activación no modifica la liberación de neurotransmisores.^{24,26}

De manera general el mecanismo de acción de los receptores cannabinoideos esta dado por la inhibición de la adenil ciclasa, impidiendo así la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPC).²⁴

Agonistas de los receptores Cannabinoideos.

Existe una amplia variedad de moléculas que actúan como activadores de los receptores cannabinoideos; pudiéndose clasificar en cuatro grupos

en función de su estructura química: cannabinoides clásicos (derivados de la cannabis sativa y análogos sintéticos de Δ^9 -THC), no clásicos (análogos bicílicos y tricíclicos de Δ^9 -THC), aminoalquilindoles (incluye moléculas cuya estructura química deriva de la pravadolina como el WIN55,212-2) y eicosanoides (compuestos estructuralmente derivados del ácido araquidónico cuyo principal representante es la anandamida).²⁷ La activación de los receptores cannabinoides, principalmente RCB1, modula la liberación de diversos neurotransmisores, como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, glutamato, D-aspartato, dopamina y ácido gamma-aminobutírico (GABA); Se ha descrito que la activación del RCB1, da lugar a una cascada de señalización intracelular que incluye (figura 2):²⁸

- Llegada del impulso nervioso y despolarización de la terminal presináptica
- Liberación presináptica del neurotransmisor (NT)
- Unión del neurotransmisor al receptor posináptico (NTR);
- Entrada de calcio en el elemento posináptico.
- Síntesis del endocannabinoide (EC) en el elemento posináptico a partir de precursores lipídicos (eicosanoides)
- Difusión del endocannabinoide a través de la membrana plasmática en el elemento posináptico y salida al espacio sináptico.
- Unión del endocannabinoide al RCB1 a nivel presináptico.

- Se inhibe la liberación del neurotransmisor correspondiente a través de la activación de una proteína Gi/o, la inhibición de la enzima adenilato-ciclasa, el bloqueo de la entrada de calcio y el aumento en la conductancia de potasio.

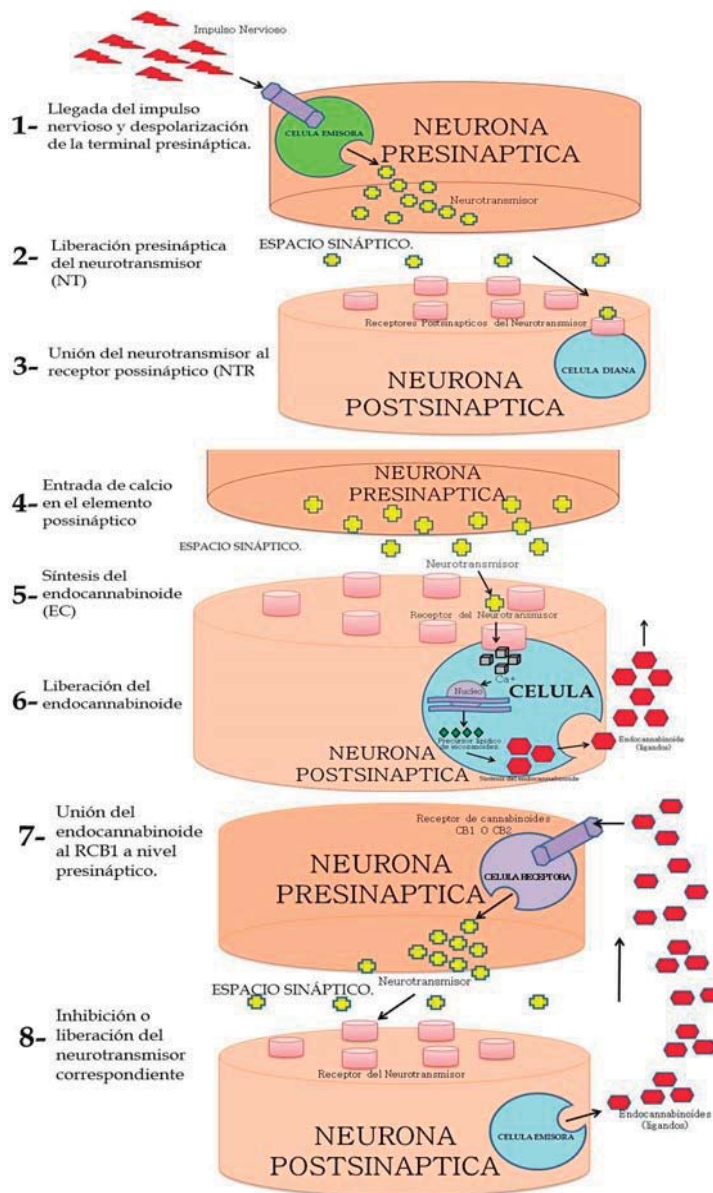


Figura Ilustrativa 2: Mecanismo de activación de los receptores cannabinoides

Fuente: Inzunza-C Gustavo. Cannabis a los cannabinoides una perspectiva médico –científica

Antagonistas de los receptores Cannabinoides

Existen diversas moléculas desarrolladas capaces de antagonizar de manera selectiva los efectos cannabimiméticos mediado por los receptores CB1 O CB2, siendo el principal exponente la el rimonabant.²⁷

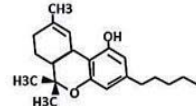
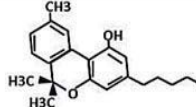
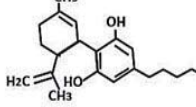
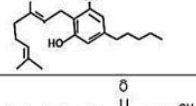
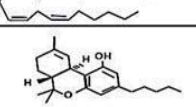

Actividad tónica del sistema endocannabinoide: la administración de sustancias antagonistas puede tener en receptores cannabinoides un comportamiento agonista inverso. Es decir que no sólo bloquean los efectos de los endocannabinoides sino que producen efectos opuestos a los producidos por los agonistas de receptores cannabinoides; por ejemplo aumento de la sensibilidad al dolor y náusea, lo que sugiere que el sistema cannabinoide está tónicamente activo.²⁴

LIGANDOS CANNABINOIDES (CANNABINOIDES)

En forma general, se denominan cannabinoides a los componentes o principios activos presentes o derivados de la planta cannabis. Todos estos cannabinoides son moléculas que contienen dentro de su estructura 2 o 3 anillos terpenofenólicos y cerca de 21 átomos de carbono.²⁸ BenitoSastre²⁹ y Reguero-Acebal³⁰ hacen una división de los ligandos cannabinoides en tres categorías según su origen:(figura 3).

- Fitocannabinoides sintetizados de forma natural por la planta del cannabis.

- Cannabinoides endógenos o endocannabinoides, producidos de forma natural por animales y humanos.
- Cannabinoides sintéticos: compuestos similares generados en el laboratorio.

PRINCIPALES CANNABINOIDES			
Nombre del Cannabinoide	Fórmula empírica	Estructura Química	Propiedades farmacológicas
Tetrahidrocannabinol THC	C ₂₁ H ₃₈ O ₂		Psicotrópico Anti-inflamatorio Orexigénica Antiemético Antioxidantes Neuroprotectora Analgésico
Cannabinol CBN	C ₂₁ H ₂₆ O ₂		Psicoactivo Anticonvulsivante Antitumoral Antibiótico Sedante Antiinflamatorio
Cannabidiol CBD	C ₂₁ H ₃₀ O ₂		Antitumoral Antipsicótico Antiemético Anti-inflamatorio Analgésico Antiespasmódico Ansiolítico
Cannabigerol CBG	C ₂₁ H ₃₂ O ₂		Antibiótico Antimicótico Anti-inflamatorio Analgésico
Anandamida o araquidonoleitanolamida	C ₂₂ H ₃₇ N ₂ O ₂		Antipirético Analgésico Anti-inflamatorio
Sativex	C ₄₂ H ₆₀ O ₄		Antiespásticos

FITOCANNABINOIDES:

La planta posee una mezcla de unos 400 componentes, de los cuales 60 pertenecen al grupo de los cannabinoides.³¹ Dentro de este grupo, los principales fitocannabinoides identificados son cannabinol (CBN), cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (THC).

El cannabidiol (CBD) es un compuesto bicíclico, prácticamente desprovisto de propiedades psicoactivas comparado con THC, propiedad otorgada por el anillo de tetrahidropirano que se en-

cuentra abierto, lo que lo hace una molécula mucho más polar; estudios recientes sugieren un amplio campo de posibles efectos terapéuticos en numerosas enfermedades además de ser capaz de antagonizar el efecto del $\Delta 9$ -THC.³

Delta-9-tetrahidrocannabinol ($\Delta 9$ -THC) es el cannabinoide con mayor potencia psicoactiva (ED50 = 0.43 mg/kg), atribuyéndosele propiedades psicoactivas.

Cannabinol; (CBN) un derivado del $\Delta 9$ -THC, producto de su degradación y 10 veces menos potente.

CANNABINOIDES ENDÓGENOS O ENDOCANNABINOIDES

Son compuestos lipídicos derivados de la degradación de fosfolípidos de membrana, que se sintetizan y liberan bajo demanda fisiológica, en el momento y lugar necesario, ya que al contrario de los neurotransmisores o neuropéptidos clásicos, los ligandos endocannabinoides no se almacenan en compartimientos intracelulares.^{32,33} Entre ellos se encuentran principalmente la anandamida o N-araquidonil-etanolamida, (AEA), el 2-araquidonil glicerol (2-AG), el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín), el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y la N-araquidonil-dopamina (NADA)³⁴.

CANNABINOIDES SINTÉTICOS

En los cannabinoides sintéticos se encuentran: los agonistas clásicos, que mantienen la estructura de los fitocannabinoides, como el HY-210, DHM-cannabidiol, nabilona, dronabinol y ácido

ajulémico; los agonistas no clásicos, que son análogos bicíclicos y tricíclicos del $\Delta 9$ THC, como el CP-55244, CP47497 y levonantradol; los aminoalquilindoles, y los eicosanoides. Como antagonistas se encuentran los selectivos como Rimobant.²⁸

ENZIMAS QUE REGULAN EL SCE

El sistema endocannabinoide cuenta con un conjunto de enzimas capaces de regular su función iniciando la activación o provocando la finalización de la respuesta biológica. Hasta la fecha, unas pocas enzimas han sido identificadas como parte del sistema cannabinoide endógeno. Una de estas enzimas es la Fosfolipasa D, la cual ayuda a liberar anandamida a partir de N-araquidonil fosfatidiletanolamina.^{23,35}

TOXICOCINÉTICA

Se denomina fase toxicocinética de una sustancia al conjunto de procesos que se suceden en un organismo vivo, y que regulan la concentración y biodisponibilidad de la sustancia dentro del mismo, desde que se absorbe hasta su eliminación (Figura 4).²⁸

Absorción: Inhalada (fumada o por medio de vaporizador): el fumar las flores (marihuana) o la resina (hachís) es la forma más habitual de consumir cannabis, aunque desde un punto de vista médico, la forma de inhalar cannabis recomendada es utilizando un vaporizador, nunca fumándola. Sus efectos son casi inmediatos iniciándose en

segundos tras ser inhalada, alcanza su efecto máximo a los 20 minutos con una vida media de 2 a 3 horas.³⁶ En comparación con el tabaco, se fuma con bocanadas más largas y de mayor volumen de inhalación, conteniendo la inspiración por varios segundos. Esto condiciona que se retengan grandes cantidades de alquitrán y monóxido de carbono, entre 3 a 5 veces mayores que las de fumar tabaco, implicando un potencial daño a la salud.,⁹

Vía oral: en la actualidad existen algunos preparados farmacéuticos disponibles por vía oral (comprimidos o cápsulas conteniendo THC sintético) y por vía mucosa oral (en el caso del Sativex y el Epidiolex). Tiene una absorción lenta y errática; iniciando sus efectos entre 30 minutos a 2 horas tras la administración, el efecto máximo se sitúa entre las 2 y 4 horas pudiendo persistir durante 5 ó 6 horas.³⁶

Distribución: Los componentes del cannabis son poco hidrosolubles pero altamente liposolubles; más del 95% se transportan unidos a proteínas, especialmente lipoproteínas. Solo una pequeña proporción difunde al sistema nervioso central, reportándose que solo el 1% de lo absorbido llega al cerebro; concentrándose principalmente, en el núcleo caudado, en el tálamo, el putamen, el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral.²⁸

Metabolismo: El THC es metabolizado a nivel hepático a través de las enzimas de la familia citocromo p-450 y la isoenzima 2 C19, mediante mecanismos de hidroxilación, oxidación, epo-oxidación, glucuronoconjugación y conjugación con

glutación convirtiéndose a 11-OH-THC, un metabolito que también es psicoactivo, pero también se puede metabolizar en otros órganos como pulmón (vía inhalatoria) e intestino.^{28, 37}

Eliminación: la eliminación del THC y del CBD es lenta debido a su elevada unión a las grasas, su alta unión a proteínas plasmáticas y a su circulación entero-hepática además de la lenta redistribución que presenta el THC desde los tejidos al plasma. La vida media del THC es de aproximadamente una semana, pudiendo llegar en casos extremos al mes para su completa eliminación. La mayor parte de la eliminación se da en forma de metabolitos, principalmente por heces (68%) o en orina (12%), aunque también lo hacen a través del pelo, la saliva y el sudor.³⁶

EFFECTOS EN EL ORGANISMO DE LAS SUSTANCIAS CANNABINOIDES

Los cannabinoides tienen acciones en múltiples sistemas orgánicos del ser humano, las cuales son sujetas a varios factores, entre los que se encuentran; tiempo de consumo, patrón de consumo, antecedentes médicos.²⁸

Tiempo de consumo: en este caso, según si el consumo es agudo o crónico, los efectos serán diferentes. En general, cuando el consumo es crónico los mecanismos de acción y los efectos derivados de ello son de tipo irreversible.

Patrón de consumo: es dependiente de la frecuencia de consumo y la cantidad de sustancia consumida en una sola sección.

Antecedentes médicos: especialmente las alteraciones psiquiátricas; siendo pertinente tener en cuenta los antecedentes de patología mental y la predisposición genética a desarrollar psicosis.

28,38

USO OCASIONAL DEL CANNABIS EN CANTIDADES PEQUEÑAS

Actualmente no existen evidencias de que el uso de pequeñas cantidades de cannabis pueda provocar daños permanentes en la salud, pero si condicionan alteraciones en diversos sistemas destacando los siguientes: ^{27,39}

Efecto psicológico: inicia con un periodo excitatorio, caracterizado por una sensación de euforia, bienestar, hiladidad, locuacidad y megalomanía; en una segunda etapa es un estado de relajación y reflexión. ²⁷

Actividad motora inhiben la transmisión y la coordinación motora a través de su acción en los ganglios basales y el cerebelo, lo que implica riesgo en la conducción de vehículos. ⁴⁰

Incremento del apetito.

Alteraciones perceptivas: aumenta la conciencia perspectiva de los colores, sonidos y otras sensaciones; pudiendo afectar la percepción temporo-espacial.

Pensamiento y memoria: puede causar alteraciones del pensamiento, la memoria y la habilidad del pensamiento. ^{41, 42}

Aparato cardiovascular: aumenta el gasto cardiaco, a expensas de la frecuencia cardiaca condicionando taquicardias supraventriculares.

Aparato respiratorio: broncodilatación.

EFFECTOS A LARGO PLAZO

Sistema neurológico: condiciona diversas alteraciones siendo las principales motoras y cognitivas: disminuye la coordinación motora, provoca alteraciones temporo-espaciales y de aprendizaje, alteraciones en la percepción cognitiva y auditiva; su mecanismo de acción es debido a la interacción con receptores en el cerebelo alterando de sus funciones. ^{3,43}

Sistema inmunológico: se le atribuye posibles efectos anticarcinogénicos y su utilidad como terapia coadyuvante en el tratamiento del SIDA; estudios recientes en ratas y ratones afirman el hecho de que el Δ^9 -THC y CBD tienen un efecto anticarcinogénico; basándose su mecanismo de acción antitumoral en la capacidad de estos compuestos para: promover la apoptosis de células cancerosas, inhibir la angiogénesis del tumor y reducir la migración de las células cancerosas. Estudios realizados en pacientes con SIDA, demuestran que el uso de sustancias cannabinoides pueden mejorar la capacidad del huésped para controlar la carga viral y prolongar la supervivencia. ³

Sistema Cardiovascular: causan efectos cardiovasculares, como taquicardia, aumento de la presión arterial y, con dosis más altas, hipotensión, bradicardia y vasodilatación de las arterias coronarias.

Sistema gastrointestinal: inhiben la función motora gástrica y proporcionan protección de la mucosa. Además de que al activar los receptores CB1 en el hipotálamo condiciona una fuerte esti-

mulación del apetito, preferentemente de alimentos ricos en grasa. A nivel hepático incrementa la lipogénesis, e induce el aumento de peso.⁴⁴

Sistema endocrino; provoca alteración en los diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-órgano; en la médula adrenal disminución de la adrenalina y noradrenalina;

Sistema respiratorio: El fumar cannabis se asocia con inflamación de vía aérea y síntomas de bronquitis; además predispone a un incremento de infecciones respiratorias debido a alteración de las defensas antifúngicas y bacterianas de los macrófagos alveolares. El daño en la función pulmonar o su patogénesis en el cáncer broncopulmonar aún no está esclarecido.⁴⁵

APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Si se analiza el origen de la mayor parte de las drogas usadas en la práctica médica encontramos que estas han sido en su mayoría desarrolladas partir de plantas y/o microorganismos, los cuales tras rigurosos estudios han detectado sus cualidades curativas, permitiendo su implementación en diversas patologías.¹⁰

Tal es el caso de la utilización medicinal del cannabis cuya concepción no es una idea nueva, pero es en estos últimos años que tras la realización de diversas investigaciones se ha generado una gran expectativa. En la actualidad, es ineludible aceptar que los cannabinoides y sus derivados con prescripción médica o por autoadministración están siendo utilizados en el tratamiento de diversas enfermedades y condiciones.^{46, 47, 48}

Este interés farmacológico del cannabis reside en la propiedades específicas que poseen sus productos, donde se encuentran sustancias activas llamadas cannabinoides, las cuales condicionan una respuesta agonista o antagonista sobre en el sistema endocannabinoide y este a su vez en el organismo humano. Por consiguiente, hoy en día a nivel mundial se ha despertado un interés científico, produciendo diversas investigaciones que intentan modular el SCE para el tratamiento de amplias condiciones patológicas. Sin embargo la evidencia para su uso medicinal es escasa y discordante.²³

Sin embargo hoy en día existen diversos medicamentos derivados del cannabis aprobado por la FDA para el manejo del dolor crónico, la náusea y los vómitos relacionados a quimioterapia. Algunas otras aplicaciones terapéuticas que se sugieren son como coadyuvantes o de segunda línea en enfermedades neurodegenerativas.⁴⁹

Moduladores del sistema cannabinoide en uso clínico o bajo investigación

Actualmente están en uso médico dos agonistas de los receptores cannabinoides (el dronabinol y la nabilona), un extracto de cannabis (el Sativex®) y un antagonista de los receptores cannabinoides (el rimonabant).^{24,50}

Además, distintos países permiten el uso del cannabis en bruto, siguiendo los estándares farmacéuticos oportunos y supervisados por oficinas gubernamentales.

Dronabinol es el nombre genérico internacional del Δ^9 -THC, el principal componente psicoactivo del cannabis: medicamento aprobado por la FDA debido a sus propiedades antieméticas para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia del cáncer en los pacientes sin respuesta a los tratamientos antieméticos convencionales. Además para el tratamiento de la anorexia pacientes con peso pérdida debido al VIH.³¹

Rimonabant, antagonista o inhibidor de los receptores cannabinoides, que inhibe el apetito, se utilizó en tratamiento de obesidad, ya que disminuía el apetito, pero se retiró por los serios efectos colaterales que ocasionaba.

Dexanabinol: es un cannabinoide sintético no psicotrópico derivado racémico inactivo del HU-210. Actúa como un inhibidor del TNF (factor de necrosis tumoral), potente agonista del receptor CB1 y antagonista de la NMDA (N-metil-D-aspartato), mediante un mecanismo como antioxidante. Los actuales estudios del dexanabinol se encuentran en fase clínica I en tumores sólidos como inductor de la apoptosis de células cancerosas.²⁸

Sativex: Sus componentes activos son el tetrahidrocannabinol y el cannabidiol los cuales al unirse a receptores CB1 existentes en el sistema nervioso y receptores CB2 localizados en el bazo y células inmunitarias, inhiben los impulsos nerviosos que originan los espasmos musculares, por ello se ha planteado su uso terapéutico coadyuvante en pacientes con diagnóstico de esclerosis múltiple mejorando así su calidad de vida.²⁸

IMPLICACIONES DE TOLERANCIA Y DEPENDENCIA DE LOS CANNABINOIDES.

Todos los medicamentos tienen potenciales efectos adversos, y el cannabis medicinal o sus derivados no son la excepción. Este interés por conocer el posible daño asociado al consumo de cannabis y sus productos derivados es complejo, multifactorial y aún está en estudio.⁵¹ Existen diversos estudios sobre la interacción del cannabis o sus derivados con el organismo, sin embargo, estos estudios son insuficientes pues diversos factores llevan a una variabilidad en los resultados. Por ejemplo, factores genéticos, ambientales y sociales, los cuales son determinantes para la aparición de efectos tras el consumo del cannabis en humanos; existe una gran heterogeneidad con respecto a la dosis administrada, tiempo, frecuencia y vía de administración, así como antecedentes de consumo de drogas previos que podrían dar lugar a efectos de abstinencia o tolerancia.^{28, 49.}

Los derivados de cannabis sativo son el grupo de drogas ilícitas de mayor consumo en humanos; dichas preparaciones contiene un elevado número de sustancias psicoactivas; sin embargo el potencial adictivo en humano de estos preparados sigue siendo controvertido. Diversos autores han sugerido que los derivados del cannabis sativo no inducen dependencia física en humanos, mientras que otros han descrito la aparición de ciertos signos de abstinencia en consumidores.²⁷

Recientes investigaciones en animales a quien se le administra THC han reportado que estimula el

sistema de recompensa, pero aún no existen evidencias sólidas que indiquen que la estimulación con THC del sistema de recompensa en humanos sea una condición suficiente para desarrollar la dependencia. De ahí que el potencial adictivo del cannabis sea muy inferior al del resto de las llamadas “drogas de abuso”. Su baja potencia adictiva y la influencia en el desarrollo de dependencia se verifican en el uso médico.³⁶

Con respecto al riesgo de dependencia diversos estudios en poblaciones sugieren que aproximadamente 9% de los usuarios se vuelven adictos y este porcentaje incrementa a un 17% cuando el consumo empieza a edades más tempranas, incluso, si la droga se utiliza diariamente el porcentaje aumenta a 25-50%.⁵²

Períodos críticos para su consumo

Tres son las etapas de la vida del ser humano en que puede ocurrir un daño en las áreas ya señaladas.^{53, 54}

- Consumo de marihuana durante el embarazo (daño potencial): En esta situación, el efecto de la droga podrá ser doble: La consecuencia en el producto de la gestación y la afección directa a la mujer embarazada.
- Consumo durante el crecimiento y desarrollo (niñez y juventud) dado los posibles efectos nocivos y alteraciones que condicionaría un organismo con inmadurez bio-psico-social.
- Comorbilidad psiquiátricas o predisposición.

Dosis toxica

La toxicidad está relacionada con la dosis, pero allí existe mucha variabilidad individual, influida en parte si es primera experiencia y el grado de tolerancia. No se han reportado casos de muerte por consumo de marihuana inhalada únicamente o se ha podido encontrar una dosis letal media para estas sustancias ya que son muy poco tóxicas.^{55, 56}

Generalmente cuando alguien recibe tratamiento se debe a que se asustan de los efectos de esta droga y no a una sobredosis de cannabis, efectos como son: cambios en la percepción sensorial, desorientación, mareos, taquicardia y dificultad para respirar. En casos extremos, puede llegar a causar síntomas como ansiedad y paranoia, los cuales desaparecen al dejar de estar bajo el influjo de la droga.⁵⁵

La evidencia más contundente para valorar el riesgo en el uso del cannabis se denota al comparar el riesgo de muerte por cada 100,000 consumidores de distintas drogas: tabaco = 650, alcohol = 150, heroína = 80, cannabis= 0. Otra forma de poner en contexto es analizar el riesgo relativo de volverse adicto al uso de drogas cuando se usan toda la vida: tabaco = 67.5%, alcohol = 22.7%, cocaína = 20.9%, cannabis= 8.9%.⁵⁵

CONTEXTO SOCIAL Y CULTURAL

Es indudable que el cannabis en la actualidad es utilizado por un creciente y diverso grupo de personas con diversos fines, implicando diferentes actitudes y percepciones sociales, que van desde

el respeto y permisibilidad hasta el reproche y emisión de perjuicios. Se debe reconocer que la cannabis ha estado presente durante el desarrollo de la humanidad pasando por diversos acontecimientos históricos y sociales que han propiciado connotaciones diferentes sobre su uso, lo que a ha llevado a la aparición de un debate abierto.

La valoración del contexto social y cultural implica el análisis de las diferentes perspectivas de la sociedad:

- Perspectiva religiosa; basados en la biblia y a pesar de que en ella se hace referencia del cannabis no hay ningún pasaje específico; lo que ha condicionado que la mayoría de los académicos se basen en interpretaciones para justificar su posición, a favor o en contra, así tenemos una perspectiva en la que es permitido su uso, mientras que otros se abstienen porque consideran que es pecado.
- Perspectiva de salud: la evidencia científica es controvertida dada la gran variabilidad de los resultados y los pocos estudios a largo plazo, se hace referencia a sus implicaciones terapéuticas en patologías específicas, sus implicaciones biológicas de tolerancia, toxicidad, daños a la salud, implicación y costos a los programas de salud. Respecto al uso recreacional diversos estudios reportan que la accesibilidad al cannabis aparentemente conlleva potenciales situaciones peligrosas para la salud;⁵⁷ entre ellos los efectos deletéreos que produce a largo plazo el fumar o inhalar cannabis.⁵⁸
- Perspectiva bioética; Dentro de su connotación juega un papel primordial la percepción y estigmas que se tiene debido a que es considerada droga ilegal. Otros de los conflictos que surgen es la posibilidad que suponga una entrada al consumo de otras drogas como la heroína o la cocaína.^{59,60} Además de que estudios recientes reportan que los consumidores del cannabis presentan pobres vínculos sociales, muestran poca valoración de las opiniones de otros.^{61,62}
- Perspectiva socioeconómica: hacen referencia a la reducción del narcotráfico y las consecuencias derivadas del mismo. Diversos autores argumentan que su legalización permitiría a las autoridades fiscalizar y regular el mercado del cannabis.⁶³
- Perspectiva humanista: inclinándose a los derechos humanos y al ideal de que el hombre es el único que puede decidir qué hacer con su vida: propiciando así la igualdad y respeto a la diversidad cultural, la libertad de pensamiento, ideas y creencias.
- Perspectiva judicial: su finalidad es de contribuir a la regulación social emitiendo leyes, siendo en la mayoría de los países penalizada la posesión, cultivo, distribución, venta o consumo, considerándose como delincuente el que lo hace.

CONSIDERACIONES MEDICO-LEGALES DEL CANNABIS Y LOS CANNABINOIDES.

El análisis para evaluar el proceso de legalización de las drogas es complejo ya que incluye aspectos médicos, legales, económicos y múltiples situaciones sociales de carácter nacional e internacional. Siendo imposible conocer a ciencia cierta los diversos efectos que tendrá su legalización. Basándose así en predicciones realizadas a partir hipótesis de académicos y conjeturas de diferentes asociaciones.^{49, 64}

Actualmente se puede distribuir en tres grandes bloques los argumentos sobre la legalización o penalización del cannabis: argumentos a favor de la legalización del cannabis, argumentos en contra, y argumentos a favor de una regularización.⁶⁵ La mayoría de los países donde está aprobado el uso medicinal de cannabinoides estos se basan en compuestos orales elaborados por la industria farmacéutica y no en la cannabis fumada, dadas las peculiaridades que conlleva esta vía, como lo son el alto porcentaje compuestos tóxicos inhalados nocivos para la salud, la amplia variabilidad en la farmacocinética y farmacodinamia, el riesgo de abuso y adicción que si bien es menor a muchas otras sustancias está presente.^{66, 49}

Es por todo lo anterior que la regulación o legalización del uso cannabis es compleja, controvertida y única, con implicaciones legales, éticas, biológicas y sociales: Ya que independientemente de sus propósitos requiere establecer leyes para su posesión, cultivo, distribución, venta o consumo.^{67, 68} Encontrándose actualmente un gran

polémica, que contrasta cambios en las valoraciones sobre lo que es socialmente deseado versus lo socialmente aceptado.⁶³

ASPECTOS LEGALES DE LA CANNABIS EN MÉXICO

En México, la legislación para las drogas se encuentra establecida en la Ley General de Salud (1984), junto con el Código Penal Federal Mexicano artículo 235 y 237 donde se establece que se prohíbe 'la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio, transporte en cualquier forma, prescripción médica, suministro, empleo, uso, consumo y, en general, todo acto relacionado con estupefacientes o con cualquier producto que los contenga. Modificándose parcialmente en el 2009 permitiendo la portación de cannabis para consumo personal con límite en 5 grs.^{7,69}

En 2015, la Suprema Corte de Justicia de la Nación presentó la sentencia en la que concedió amparo a cuatro personas, pertenecientes a la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable y Tolerante (SMART), para que pudieran cultivar, poseer, transportar y consumir marihuana con fines recreativos.⁷ Actualmente se encuentra en debate en el senado de la republica la iniciativa y proyecto de decreto, por el que se expide la ley general de producción, comercialización y el uso del cannabis en sus distintas aplicaciones, en los Estados Unidos Mexicanos.

CONCLUSIONES

Es indudable que el cannabis y sus derivados es un tema de controversia que implica un abordaje multidisciplinar y global, con múltiples perspectivas y argumentos que van desde evidencia científica, hechos empíricos, ideales morales y religiosos, del cual el único punto en común es que es un tema que amerita intervenciones.

A lo largo de la historia su uso ha pasado por diferentes etapas, desde su venta libre, la prohibición, su tolerancia y recientemente, su despenalización, derivado del continuo cambio de la sociedad: su interés y uso terapéutico es remoto, sin embargo, no es hasta hace un par de décadas que adelantos científicos han demostrado la relevancia de esta sustancia y sus implicaciones biológicas, lo que ha suscitado en la formulación de teorías y el desarrollo de compuestos o sustancias con potencial benéfico para el ser humano. Las investigaciones y resultados actuales son prometedores respecto al posible uso de las propiedades medicinales de los cannabinoides en diversas patologías; sin embargo, el nivel y la calidad evidencia para su prescripción en diversas patologías es controvertido, por lo que aún queda mucho por hacer y saber: siendo sus efectos adversos psicoactivos su principal limitación para su uso terapéutico o recreacional.

Debido a sus diversas implicaciones el uso del cannabis es un tema que hoy día convoca a la comunidad internacional, a diversos organismos y sectores sociales; dentro del cual se encuentra el área de la salud, considerado un punto de partida para la toma de decisiones, ya que en base a su

argumentos y evidencias científicas se sustentan la mayoría de las posturas.

PROPUESTAS:

Es necesaria la realización de investigaciones más rigurosas y ensayos clínicos más exhaustivos que permitan conocer y comprender de manera global, fiable y apegada a información basada en evidencia la función biológica de estas sustancias, sus repercusiones en el organismo y en la sociedad, así como sus posibles aplicaciones terapéuticas y recreacionales.

REFERENCIAS

1. Escobar-T Isabel, Berrouet-M Marie, González-R Diego. Mecanismos moleculares de la adicción a la marihuana. *Rev Colombiana Psiquiatría* 2009; 38(1):1-10.
2. Téllez M Jairo. Usos terapéuticos de los cannabinoides naturales y sintéticos: evidencia médica. *Ciencia e investigación* 2016; 66(2):59-64.
3. Suero-G Carlos, Lucia Martín-B, María Holgado. Efecto neuroprotector de los cannabinoides en las enfermedades neurodegenerativa. *Ars Pharm.* 2015;56(2):77-87.
4. Rodríguez Rodolfo. Los productos de cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud mental* 2012; 35: 247-256.
5. Alcántara-M A., González-C A. Cannabis en el tratamiento del dolor: consideraciones clínicas y de investigación. *Rev. Sociedad Española del dolor* 2017; 24(1): 00-00.
6. José Ramón P, Fernández R Bárbara. Breve reseña sobre la farmacología de los cannabinoides. *Medisan* 2017;21(3):334.

7. Lea-G P, Betancourt D, González-G A., H. Romo-Parra Breve historia sobre la marihuana en occidente. *Rev Neurología* 2018;67:133-140.
8. Álvarez Arturo, Gamella Juan, Parra Iván. La legalización de los derivados del cannabis en España: Hipótesis sobre un potencial mercado emergente. *Adicciones* 2017;29(3):195-206.
9. Chatkina José, Zabert Gustavo, Zabert Ignacio, Chatkina Gustavo, Jiménez-R Carlos, Granda-O Jose, et al. Patología pulmonar asociada al consumo de marihuana. *Arch Bronconeumología* 2017;53(9):510-515.
10. Mönckeberg B Fernando. Los pro y contra de la legalización de la marihuana. *Rev Chilena de Pediatría* 2014; 85 (2): 229-237.
11. Madoz-G Agustín, Ochoa-M Enriqueta. Legalización del cannabis: argumentos a favor y en contra. *Revista de Patología Dual* 2014;1(1):3.
12. Santos María, Camacho M Idoia. El tratamiento del cannabis en la prensa española. *Cuadernos Info.* 2017;4(40):153-171.
13. López Guadalupe, Brindis Fernando, Niizawa Sol, Ventura-M Rosa. Cannabis sativa L una planta singular. *Rev Mexicana de ciencias Farmacéuticas* 2014; 45(4):1-6.
14. Villanueva Clea. Los pros y los contras del uso de la mariguana. *Cuicuilco* 2010;49:13-30.
15. Fraguas-S Ana, Ana María Fernández-C, Torres-S Ana. Cannabinoides: una prometedora herramienta para el desarrollo de nuevas terapias. *An Real Acad Farm* 2014; 80(3): 555-577.
16. INCyTU (oficina de información científica y tecnológica para el congreso de la unión). El uso medicinal de la marihuana. *NOTA-INCyTU* 2017; número 005:1-6
17. Notejane Martin, Zunino Carlos, Rodríguez Andrea, Speranza Noelia, Giacheto Gustavo, Bernarda Mercedes. Derivados cannabicos para uso medicinal en niños y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. *Arch Peditr Urug* 2018; 89(3):187-193.
18. D.R. Comisión Nacional contra las Adicciones., El uso médico del cannabis ¿tiene sustento científico?. *SSA-2016; documento técnico:1-52* .
19. François-B Jean, Casanova Christian, Cécyre Bruno, Redmond William. Expression and Function of the Endocannabinoid System in the Retina and the Visual Brain. *Neural Plasticity* 2016; Vol 2016:14.
20. Fernández- R J, Lastres-B I., Cabranes A, Gonzalez S., Ramos J. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Protag Leukot Essent Fatty Acids* 2012; 66: 257-267.
21. Tantimonaco Mirko, Ceci Roberta, Sabatini Stefania, Valeria C Maria, Antonello Rossi, Gaspen Valena, et al. Physical activity and the endocannabinoid system: an overview. *Cell. Mol. Life Sciences* 2014; 71(14):2681-98.
22. Osorio José, Tangarife Hugo. Cannabis, una opción terapéutica. *Biosalud* 2009;8(1):X.
23. Mayorga N Fabio, Torres V Giovanni. Los endocannabinoides como una futura herramienta para el tratamiento de cáncer. *Rev Venezolana de Oncología* 2014;26(3):158-174.
24. Grotenhermen Franjo. Los cannabinoides y el sistema endocannabinoide: Mini-revisión nova-Institut, Goldenbergstraße-Cannabinoids. 2016;1(1):10-14.
25. Sallaberry Chad, Astern Laurie. The Endocannabinoid System, Our Universal Regulator. *Journal of Young Investigators* 2018;34(6):XX.

26. C. Casajuana K, H. López-P, M. Balcells-O, J. Colom, A. Gual. Constituyentes psicoactivos del cannabis y sus implicaciones clínicas: una revisión sistemática. *Adicciones* 2018; 30(2): 140151.
27. Arévalo-M Ángel, Baño María, Berrendero Fernando, Cabranes Ana, Carrascosa Antonio, de Lago Eva, et al. Guía básica sobre los cannabinoides. *SEIC*.2012;1:1-142.
28. Campos S Adriana, Cepeda-D Jairo, Cote M Miguel, Cruz-G Ulises, Jojoa Luis, Lastra B Sara, et al. Marihuana cannabis aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Libro "marihuana cannabis 2016;1:1-362.
29. Benito-Sastre C. Estudio neuropatológico y funcional del sistema cannabinoide glial en procesos neuroinflamatorios [Tesis Doctoral]. Madrid:Universidad Complutense de Madrid; 2010.
30. Reguero-Acebal L. Arquitectura subcelular del sistema endocannabinoide en el núcleo ventromedial del hipotálamo del ratón [Tesis Doctoral]. Leioa: Universidad del País Vasco; 2012.
31. Schrota Richard, Hubbardc John. Cannabinoids: Medical implications. *Annals Of Medicine* 2016; 48 (3):128-141
32. Aso Ester, Ferrer Isidre. Cannabinoids for treatment of Alzheimer' disease: Moving toward the clinic. *Front Pharmacol* 2014; 5 (37):1-11.
33. Callen-H Lucia. Expresión, fusión y heteromerización de receptores cannabinoides CB2 en el sistema Nervioso central. Tesis Doctorales en Red 2012; X: 247 p.
34. Casadiego-M Andrés, Lastra-B Sara. Cannabis sintético: aspectos toxicológicos, usos clínicos y droga de diseño. *Revista Facultad de Medicina* 2015; 63(3): 501-10
35. Drab Aleksandra, Zagaja Mirosław, Haratym-M Agnieszka, Luszczki Jarogniew, Andres-M Marta. Endocannabinoid system and cannabinoids in neurogenesis - new opportunities for neurological treatment? Reports from experimental studies. *J Clin Med Res* 2017;1(1):76-80.
36. Peyraube Raquel, Bouso José ¿Marihuana como medicina? usos médicos y terapéuticos del cannabis y los cannabinoides. *Rev.Pensamiento Penal*. 2015;1:1-88.
37. Devilat Marcelo, Manterola Carla, Moya Juan. Tratamiento compasivo y de acompañamiento con cannabis en niños con epilepsia resistente. Una presentación de 2 pacientes y revisión de la literatura. *Revista Chilena de epilepsia* 2014:36:17.
38. Cardeillac Verónica. Cannabis y esquizofrenia: Revisión de la literatura de los últimos quince años. *Revista Psiquiatría de Uruguay* 2016;80(1):33-44.
39. Academia Nacional de Medicina. El consumo del cannabis y sus repercusiones (información para el médico general). *Boletín de la ANMM* 2017; 60(1):1-4.
40. Scublinsky Darío. Uso de la marihuana medicinal en enfermedades reumáticas. *Revista Argentina de reumatología* 2017;28(3): 7-11.
41. Ruiz-C Alejandra, Ortega-M Ivett, Amancio B Octavio, Méndez-D Mónica, Prospéro-G Óscar. Marihuana y sus efectos sobre el cerebro, la toma de decisiones y la inteligencia. Una revisión narrativa. *RIIAD* 2016;2(2):46-56.
42. Díaz F Rafael, Sierra B María, Salavera Carlos. Cannabis: una sustancia que afecta al desarrollo de las habilidades de comunicación y al uso del lenguaje de los adolescentes consumidores. Revisión sobre algunos aspectos. *Bol AELFA*. 2011;11(1):26-32.

43. Torres Gladys, Fiestas Fabián. Efectos de la marihuana en la Cognición: una revisión desde la perspectiva neurobiológica. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2012;29(1):127-34.
44. Huerta-L José, Ortega José, Vargas-C Edgar, Alvarado-V Isis. Cannabinoides: desde la ciencia a la controversia. *Pediátricas* 2017;26(1):16-20.
45. Torres-E Verónica. Compromiso respiratorio en fumadores de marihuana. *Rev. Urug. Med. Interna* 2016;3: 44-51.
46. De Vito Eduardo. Argentina tiene su primera ley sobre el uso medicinal de la planta de cannabis. historia y perspectivas. *Medicina (Buenos Aires)* 2017; 77(5): 388-393.
47. Hasin DS, Sarvet AL, Cerdá M, et al. US Adult illicit cannabis use, cannabis use disorder, and medical marijuana laws 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 579-88.
48. V. Shevyrin, Yu. Morzherin. Cannabinoids: structures, effects, and classification. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2015; 64(No.6): pp.1249-1266.
49. Rangel-M Felix. Preguntas claves sobre marihuana medicinal en el contexto legal colombiano. *Revista Médicas UIS* 2016;29(3):7-11.
50. Babson Kimberly, Sottile James, Morabito Danielle. Cannabis, cannabinoids, and sleep: a review of the literature. *Curr Psychiatry Rep* 2017; 19: 23.
51. Nahtigal Istok, Blak Alexia e, Hand Andrew, Angelique Florentinus-Mefailoski, Haleh Hashemi, Jeremy Friedberg. The pharmacological properties of cannabis. *J Pain Manage* 2016;9(4):481-491.
52. Rodríguez Guadalupe. Marihuana, ¿por qué tanta controversia?". *RDU-UNAM (Rev. Digital universitaria)* 2016;17(5):XX.
53. Loredó-A Arturo, Casas M Abigail, Monroy L. Daniela La marihuana Entorno social y sus efectos nocivos en el producto in útero, en la niñez y en la adolescencia. *CEAMI-P2014;Vol.57(6)*.
54. Nizama-V Martín. Desmitificación del uso medicinal de la marihuana: argumentos médicos, científicos y sociales en contra de su legalización. *Acta médica Peru*. 2017;34(39).
55. Raynaud-G Enrique. La marihuana (*Cannabis sativa*), un panorama científico. *Biocología en Movimiento UNAM* 2016;3:34-35.
56. CITVER (Centro de Información Toxicológica de Veracruz) Guía de diagnóstico y tratamiento de intoxicación por marihuana (*cannabis*). *CITVER* 2016;X:1-10.
57. Rivera-O Víctor, Parra-B Marisela. Cannabis: efectos en el sistema nervioso central. Consecuencias terapéuticas, sociales y legales. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS* 2016;54(5):626-34.
58. Alvear-T Gonzalo. Consideraciones en cuanto al uso medicinal y recreacional de la marihuana y sus efectos sobre el pulmón. *Rev Chil Enferm Respir* 2015; 31: 160-169
59. Osorio-P Carmen. Uso terapéutico del cannabis. *Rev. Pensamiento Penal* 2016;X:11-27.
60. V. Venegas. Legalización de la marihuana, la libertad que amenaza la salud pública. *Rev Chilena de Pediatría* 2014; 85 (6): 653-657.
61. Wesley MJ. Poor decision-making by chronic marijuana users is associated with decreased functional responsiveness to negative consequences. *Psychiatry research* 2011;191(1):51-9.

62. Simpson AK, Magid V. Cannabis use disorder in adolescence. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 2016; 25(3):431-43.
63. Rodríguez F María. Desafíos que enfrenta el debate y la propuesta de la legalización del cannabis. *TIPS* 2013;17:1-17.
64. Naciones Unidas. Métodos recomendados para la identificación y el análisis del cannabis y los productos del cannabis. UNODC 2010; X: 8-64.
65. Madoz-G Agustín, Ochoa-M Enriqueta. Legalización del cannabis: argumentos a favor y en contra. *Revista de Patología Dual* 2014;1(1):3
66. Del Bosque Jesús, Fernández Carmen. El problema del consumo de cannabis: el papel del sector salud. *Salud Mental* 2013; 36(2).XX.
67. Barn-B Mary, Abazia Daniel. Medicinal cannabis: history, pharmacology, and implications for the acute care setting. *P&T* 2017; 42 (3):180-188.
68. Mead A. The legal status of cannabis (marijuana) and cannabidiol (CBD) under U.S. law. *Epilepsy Behav* 2017;70:288-291.
69. Secretaría de Salud de México. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la ley general de salud, del código penal federal y del código federal de procedimientos penales. *Diario oficial de la federación*, 20 de agosto de 2009.