



MORELIA, MICHOACAN. JULIO 2021

**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



USO DE CANABINOIDES PARA CONDICIONES MÉDICAS EN MASCOTAS DOMESTICAS

Tesina presentada por: Sheila Isai Hurtado

Miranda

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO VETERINARIO
ZOOTECNISTA**

ASESOR: MV. MSC. Dipl. IGNACIO NETZAHUALCOYOTL BARAJAS
LÓPEZ



**UNIVERSIDAD MICHOCACANA DE
SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**



USO DE CANABINOIDES PARA CONDICIONES MÉDICAS EN MASCOTAS DOMESTICAS

TESINA PRESENTADA POR :

Sheila Isai Hurtado Miranda

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**



Morelia, Michoacán a julio de 2021

1. INTRODUCCIÓN	3
2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS	5
3. TETRAHIDROCANNABINOL (THC) Y CANNABINOIDES	8
4. EL SISTEMA CANNABINOIDES	9
5. RECEPTORES CANNABINOIDES.....	12
5.1. Receptor cannabinoide 2.....	14
6. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE	16
7. CANNABIS MEDICINAL EN MEDICINA HUMANA	18
8. CANNABIS MEDICINAL Y USOS TERAPÉUTICOS EN VETERINARIA	19
9. EXTRACCIÓN Y PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS EN MEDICINA VETERINARIA	24
10. USO DE CANNABIS EN ESPECIALIDADES VETERINARIAS.....	25
10.1. Dosis.....	27
10.2. Farmacocinética.....	27
10.3. Absorción	27
10.4. Distribución.....	28
10.5. Metabolismo.....	28
10.6. Interacciones potenciales.....	29
10.7. Toxicidad.....	29
11. ASPECTOS LEGALES EN EL MUNDO	29
11.1. ASPECTOS LEGALES EN MÉXICO	34
12. CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA	50

RESUMEN

El cannabis como medicina se usaba antes de la era cristiana en Asia, principalmente en la India. La introducción del cannabis en la medicina occidental ocurrió en medio del siglo 19, alcanzando el clímax en la última década de ese siglo, con la disponibilidad y uso de extractos o tinturas de cannabis. En las primeras décadas del siglo 20, el uso médico occidental del cannabis disminuyó significativamente. La identificación de la estructura química de los componentes del cannabis y la posibilidad de obtener sus componentes puros se relacionaron con un aumento del interés científico en dicha planta, desde 1965. Este interés se renovó en la década de 1990 con la descripción de los receptores cannabinoides. Debido a esto la planta y los derivados han sido estudiados extensamente en los últimos años. La mayoría de los estudios se han enfocado en las características psicoactivas y los efectos adversos de la marihuana en los seres humanos. Esto por las leyes restrictivas al cannabis, lo que nos da como resultado, poca investigación con respecto al uso medicinal principalmente, el uso veterinario de cannabidiol (CBD). Este trabajo tiene como objetivo revisar el conocimiento sobre el uso medicinal de cannabidiol en la medicina veterinaria por la reciente legalización para uso medicinal en México. Que nos permitirá el uso como tratamiento médico en un gran número de patologías en las diferentes especies de interés veterinario.

ABSTRACT

Cannabis as a medicine was used before the Christian era in Asia, mainly in India. The introduction of cannabis into Western medicine occurred in the middle of the 19th century, reaching its climax in the last decade of that century, with the availability and use of cannabis extracts or tinctures. In the first decades of the 20th century, western medical use of cannabis declined significantly. The identification of the chemical structure of the components of cannabis and the possibility of obtaining its pure components were related to an increase in scientific interest in the plant,

since 1965. This interest was renewed in the 1990s with the description of cannabinoid receptors.

Because of this the plant and derivatives have been studied extensively in recent years. Most studies have focused on the psychoactive characteristics and adverse effects of marijuana in humans.

This because of the restrictive laws on cannabis, which results in us, little research regarding medicinal use mainly, the veterinary use of cannabidiol (CBD). This paper aims to review the knowledge about the medicinal use of cannabidiol in veterinary medicine by the recent legalization for medicinal use in Mexico. That will allow us to use as a medical treatment in a large number of pathologies in the different species of veterinary interest.

Palabras clave Sistema endocanabinoide, patologías, Endocanabinóides, Farmacología, Tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

Cuando se analizan algunos aspectos relacionados con sustancias psicotrópicas inevitablemente se relaciona directamente con drogas, aunque la censura o rechazo es más derivado de las ideas o estigmas socioculturales que han permanecido durante siglos, por ejemplo, en el caso de la *Cannabis Sativa*, cuyas hojas, flores y frutos son consumidos como droga recreativa dado los efectos psicoactivos que producen y conocida ampliamente como *marihuana*.

Actualmente se han identificado más de 400 sustancias sintetizadas de la planta cannabis de las cuales más de 60 son de tipología cannabinoides, es decir, tienen una estructura que permiten disminuir los efectos psicoactivos. Ahora bien, el uso de la marihuana es común en muchas sociedades y se ha establecido solo como un producto de consumo humano, pero existen algunas propiedades muy beneficiosas para animales que presentan algunas patologías porque se ven expuestos con frecuencia a condiciones generadas por el hombre en su propio ambiente: las mascotas, animales de compañía o animales domésticos.

La problemática más difícil de superar en estos casos es la importancia y necesidad de aceptar los resultados experimentales de estudios que desde hace mucho tiempo han tratado de establecer la diferencia entre la cannabis de uso recreacional y la cannabis de uso terapéutico, por ejemplo, “cuando se indaga en la historia del uso de esta planta, se encuentra que se utilizaba como droga en rituales religiosos, y también en medicina”. (Bonini SA, 2018), entonces se presenta el dilema dado que generalmente no sobresale por sus aportes medicinales, la sociedad tiende a encasillarla como una simple droga recreativa.

Lo anterior ha representado toda una lucha en la época actual para tratar de orientar sobre el potencial terapéutico del cannabis medicinal desde que Mechoulam, R. en 1964 logra aislar y sintetizar por primera vez el receptor Tetrahidrocannabinol (THC) y en los años noventa se logra despertar el interés por otro tipo de agentes fitoterapéuticos presentes en la planta, llamándolos los terpenos cannabinoides, también se ha logrado la producción de algunos aceites

esenciales que eran utilizados por culturas milenarias como China y Egipto, aunque fue en Arabia donde se señala que ocurrió la primera destilación de dicho aceite por el médico Ibn Sina (Avicena) aproximadamente en el año 1000 D.C. y lo dejó escrito en el “Canon de la Medicina”.

Entonces, la planta cannabis puede utilizarse con fines terapéuticos y también es aplicable a los animales por lo que se convertiría en un excelente aliado para el tratamiento de diferentes patologías, pero necesita que estas propiedades sean promovidas por ámbitos de formación académico-científico porque de esa manera se podría mejorar la visión que tiene la sociedad sobre la misma.

Y es que el uso del cannabis también ha debido superar restricciones del tipo jurídico dado que está prohibida su venta y hasta su circulación en muchos países, en primer lugar, por el desconocimiento de sus propiedades terapéuticas y porque genera ingresos considerables en el narcotráfico.

Tomando en cuenta lo hasta aquí expuesto se plantea un estudio de tipo documental-descriptivo con la finalidad de comprender y sobretodo aclarar conceptos acerca del uso de cannabinoides para condiciones médicas en mascotas domésticas. Esta disertación se estructura en una serie de aspectos o secciones, a saber: antecedentes históricos, Tetrahidrocannabinol (THC) y Cannabinoides; el Sistema Cannabinoides; Receptores Cannabinoides; Farmacología del Sistema Endocannabinoide; Cannabis Medicinal en Medicina Humana; Cannabis Medicinal y Usos Terapéuticos en Veterinaria; Extracción y Productos a Base de Cannabis en Medicina Veterinaria; Uso de Cannabis en Especialidades Veterinarias; Aspectos Legales en el Mundo y Aspectos Legales en México.

Finalmente se exponen las conclusiones y las referencias bibliográficas consultadas.

2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Cannabis Medicinal está reportada entre los primeros textos médicos de referencias antiguas, ubicándola en 2.900 A.C. y mencionada por el emperador *Fu His* quien la denominó "*Ma*" reconociendo además su uso para tratamientos milenarios que se aplicaban en la antigua medicina China. Sin embargo, señalan (Archila, 2019, pág. 19) que fue “entre 1840 y 1900 aparecieron más de 100 artículos en revistas médicas estadounidenses y europeas en las que se documentaban sus virtudes terapéuticas”.

Existen entonces referencias de vieja data sobre el uso de esta planta para tratamientos en seres humanos, especialmente para enfermedades de orígenes reumático o epidémico como la cólera, tétanos y rabia, también en desórdenes mentales destacando la depresión, convulsiones, locura; e incluso se llega a utilizar para la hemorragia uterina. A pesar de esto, otro punto de gran relevancia dentro de la historia del uso del Cannabis desde un enfoque terapéutico es que a inicios del Siglo XX fue prohibida en Estados Unidos y demás países cuyo uso era totalmente permitido; llegando al extremo de su prohibición sobre la base de la institucionalización sumándola a la política antidrogas a mediados del mismo siglo, omitiendo así todo el potencial medicinal, esto propició que se detuviesen todas las investigaciones sobre sus propiedades medicinales.

Sin embargo, todo esto cambia según (Archila, 2019, pág. 20) porque “en los años 60’s se descubrieron los fitocannabinoides (componentes naturales del Cannabis) THC y el CBD, posteriormente en los años 90’s el Científico Israelí Raphael Mechoulam descubrió el Sistema Endocannabinoide (S.E.C)”. El descubrimiento de dicho sistema implica grandes avances en cuanto a homeostasis y protección frente a diferentes factores como el estrés, los cambios hormonales y otras funciones fisiológicas relacionadas con el área de neuroprotección, regulación de la actividad motora, procesamiento de la memoria, entre otros. En síntesis, durante los años 60’s se descubrieron propiedades curativas del cannabis, pero también es importante resaltar que (Archila & Betancourt, 2018, pág. 19) refieren: “dicho avance estaba orientado hacia los vertebrados”, entonces su aplicabilidad

terapéutica estaba más allá del hombre, también era posible su aplicación en animales de este tipo.

De esa manera lograron cambiar el concepto del Cannabis como un simple insumo para la creación de drogas de uso “recreativo”, eliminando además la concepción de la “dependencia” típica que tanto preocupaba a la sociedad en general que se veía cada vez más bombardeada por la aparición de más estupefacientes con efectos destructivos para el ser humano. Por otra parte, (Plancarte, Mansilla, & De los Reyes, 2018, pág. 308) establece tres etapas sobre el estudio de los cannabinoides y sus propiedades farmacológicas:

- 1) La descripción de la misma en la farmacopea china, cerca del año 200 hasta la década de 1940, destacándose la síntesis realizada por Adamas (1940).
- 2) La segunda etapa que se enfoca en la investigación de los cannabinoides y va desde el reporte de Adams hasta 1993, año en que Munroe reporta el hallazgo del receptor del clone CB₂.
- 3) La última etapa, cuyo énfasis es la investigación de los endocannabinoides en la que destaca el reporte de enzimas que biosintetizan endocannabinoides y la aparición en el mercado de algunos sintéticos como el Sativex.

La breve historia de los autores logra sintetizar tres periodos importantes: descubrimiento, desarrollo e innovación. Por ello se lograron evoluciones desde el punto de vista científico, el problema radica aún en la aceptación del Cannabis a nivel sociocultural como un compuesto beneficioso para el tratamiento de diversas patologías tanto en humanos como en animales, particularmente para estos últimos, surge la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, la cual se constituye en un apoyo sustancial a la investigación sobre el uso de cannabis medicinal con atención veterinaria certificada en América Latina y España.

Los adelantos publicados que en dicha Red se exponen según (Archila & Betancourt, 2018, pág. 36) están enfocados en la búsqueda del “bienestar y la salud animal a través del uso de extractos naturales de fitocannabinoides, terpenos y

flavonoides en diversas enfermedades autoinmunes y neurodegenerativas; cáncer, tratamientos ortopédicos, postquirúrgicos y manejo del dolor entre otras”; pero lo más importante es su forma de abordaje médico a través de casos clínicos documentados, dando un soporte académico y científico sobre la efectividad del cannabis terapéutico en animales, logrando acumular evidencia para comprobar los efectos positivos y/o negativos del uso del cannabis medicinal en animales, especialmente domésticos.

A través de dicha red también pueden encontrarse evidencias de estudios donde se realiza un seguimiento a la calidad del producto, las concentraciones, ratios de THC: CBD, sus compuestos, dosificación y efectividad en el tiempo, también la valoración y seguimiento de los pacientes; de esta manera se cuenta entonces con el desarrollo de protocolos para prescripción médica de cannabis individualizada en medicina veterinaria. Pero todavía hay una escasez de información sobre los beneficios en los animales, excepto para las especies de animales de laboratorio en las que se han realizado estudios experimentales.

Sin embargo, se sabe que el sistema endocannabinoide, que es universal para todas las especies animales, exceptuando los insectos genera importantes beneficios, aunque en diversos estudios se encontraron diferencias en las secuencias de proteínas del receptor CB2 al realizar experimentos con humanos, ratas y receptores caninos; concluyendo: “La estructura del receptor CB1 sigue siendo similar entre todas las especies de mamíferos, pero las afinidades de unión del ligando endógeno por el receptor CB2-canino son 30 veces menor que los receptores CB2 humanos y de rata”. (Ndong, O'donnell, Ahmad, & Groblewski, 2011, pág. 24)

Los resultados de todos esos estudios científicos se visualizan en la disponibilidad de un gran número de productos de CBD en el mercado especialmente formulados para animales domésticos: desde CBD comestible (masticables, premios y galletas) hasta cápsulas de CBD o aceite de CBD para perros y gatos, por lo tanto, su absorción viene dada desde el sistema digestivo y a través de la piel.

3. TETRAHIDROCANNABINOL (THC) Y CANNABINOIDES

Existen muchos componentes bioquímicos en el cannabis que poseen valor medicinal y se han clasificado en 10 subclases de acuerdo con su estructura química según (Plancarte, Mansilla, & De los Reyes, 2018, pág. 310) “Cannabigerol, Cannabicromeno, Cannabidio, Δ -9 THC, Δ -8 THC, Cannabiciclol (CBL), Cannabinol y cannabinodiol (CBND), Cannabitriol (CBT) y Misceláneos”, sin embargo, el estudio en la búsqueda de extraerlos logró destacar al compuesto conocido como Tetrahidrocannabinol o THC que fue aislado por Gaoni y Mechoulam (1964), luego siguieron una serie de cannabinoides herbales como el Cannabidiol (CBD) con propiedades no psicoactivas. (Furtado, 2019, pág. 12).

Hoy en día, dentro de estos los de mayor interés son los fitocannabinoides, definido por (Hillig & Mahlberg, 2004, pág. 966) como “un grupo de más de 100 compuestos terpenofenólicos, que se encuentran principalmente en la planta *Cannabis sativa* L.”, una planta con amplias posibilidades por lo que puede deducirse de este gran descubrimiento de estos autores. Asimismo, (Namdar, Mazuz, Ion, & Kolta, 2018, pág. 376) encontraron que “dicha cantidad de compuestos medicinales que tiene la planta depende a su vez de diversos factores genéticos, condiciones agroecológicas del cultivo, parte de la planta empleada para la extracción o los tiempos de cosecha entre otros.” El problema principal de la aplicación del compuesto THC es que este proporciona las cualidades psicotrópicas, lo que en muchos países lo cataloga como una sustancia de control y esto ha limitado su uso en ensayos clínicos extensos, especialmente en animales de compañía.

Otro aspecto importante es la localización de los fitocannabinoides clásicos como THC o CBD encontrándose en los estudios de (Betancourt & Santiesteban, 2020, pág. 11) que “están concentrados en la planta principalmente en sus flores. Estas formas ácidas poseen potencial medicinal, sin embargo, los procesos como la descarboxilación (aplicar calor o calentamiento) los transforma en análogos

moleculares neutros (THC y CBD)". El aislamiento de estos componentes de la planta ha contribuido a profundizar su estudio pero se enfrentan a una serie de dilemas y restricciones de carácter ético-legal y sobre todo de índole moral en muchos países, esto detiene en muchos casos el avance de las investigaciones. Además, en relación a estos receptores en el sistema de los animales, es importante tomar en consideración las recomendaciones publicadas en el blog profesional de "alchimiaweb" sobre el cannabis para mascotas:

Los cannabinoides psicoactivos como el THC o tetrahidrocannabinol tienen un efecto más potente en estos, sobretodo en mascotas caninas y en algunos casos pueden comprometer seriamente su salud; incluso puede dañar su hígado de forma permanente y provocarles la muerte, por eso se utiliza en forma comestible, en extractos o aceites ricos en CBD sin THC, es decir, provienen del denominado "cáñamo industrial" y no de la típica marihuana (cannabis narcótico)

A partir de las recomendaciones de esta página web profesional de veterinarios se puede también visualizar que existen diferentes presentaciones de cannabis medicinal para mascotas y que no provienen del tipo de cannabis narcótico. Además se evidencia que su presentación está más orientada hacia extractos o aceites sin THC, por lo que es un gran avance en la elaboración de estos productos.

4. EL SISTEMA CANNABINOIDES

En la publicación de la Revista Kalapa-clinic.com sobre *Cannabis Medicinal Mascotas* establecen: "Si tienes columna vertebral, también tienes un Sistema Endocannabinoide", por lo tanto, todo ser viviente que posea la característica de vertebrado entonces posee un sistema endocannabinoide. Dicho descubrimiento inicia en los años 60's y aunque no se ha desarrollado de manera tan rápida como con otros avances médicos en general, lo importante es destacar que la localización del sistema cannabinoides apertura una serie de posibilidades para su aplicación a

diferentes especies que posean esa característica común de los vertebrados. Asimismo, estudios más recientes como el de (Silver, 2019, pág. 2) logran establecer que el sistema endocannabinoide “se encuentra en casi todos los animales, desde los mamíferos hasta los *phyla* más primitivos como *Cnidaria*”...Todos los animales, incluyendo vertebrados (mamíferos, aves, reptiles y peces) e invertebrados (erizos de mar, sanguijuelas, mejillones, nematodos y otros) tienen sistemas endocannabinoides.”

Entonces, este sistema es de gran importancia para el estudio de la funcionabilidad de los seres vivos, por lo tanto, identificar los efectos de los cannabinoides requiere en primer lugar comprender que los mismos se encuentran dentro de un sistema, el cual puede ser complejo, ya que se encuentra constituido según (Plancarte, Mansilla, & De los Reyes, 2018, pág. 310) por cuatro elementos fundamentales: “Receptores CB1 y CB2 de cannabinoides acoplados a proteínas G, Endocannabinoides endógenos que se dirigen a estos receptores y posiblemente a otros receptores, las enzimas que catalizan la biosíntesis y metabolismo de los endocannabinoides y finalmente, los mecanismos específicos que participan en la acumulación celular de endocannabinoides específicos”.

A nivel de análisis visual, cuando fueron descubiertos y descritos los receptores específicos para los cannabinoides tan solo en cuestión de tiempo se lograr el hallazgo de sus “ligandos endógenos”, es decir, la estructura que mantenía unidos dichos receptores y que luego pasarían a denominarse endocannabinoides, tal como puede observarse en la figura 1:

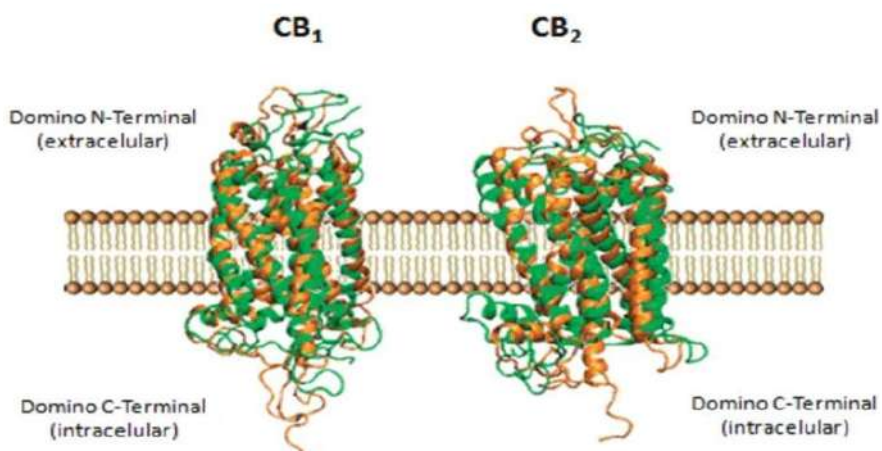


Figura 1. Vista ampliada sistema cannabinoides.

Fuente: KalapaClinic, Artículo: Receptores Cannabinoides y su función con el Cannabis Medicinal

En la figura 1 se visualizan los receptores cannabinoides mayormente investigados (CB1 y CB2), los cuales se encuentran localizados en la membrana celular neuronal, en especial en las terminales presinápticas, actualmente se prefiere utilizar el término “mediadores parecidos a los endocannabinoides”.

En general, el sistema cannabinoide está formado por los receptores cannabinoides (CB1 y CB2) y ligandos lipídicos endógenos, además de las enzimas responsables de su formación y destrucción. Estos receptores se encuentran principalmente en el sistema nervioso central y periférico, así como en tejidos del sistema inmune, por lo tanto, es de gran importancia para comprender los mecanismos inflamatorios y de dolor porque el sistema endocannabinoide regula e influye sobre muchos procesos fisiológicos implicados en la homeostasis, incluidos el dolor, el estado de ánimo y la función inmune.

La relación entre los receptores del SEC con ciertos químicos encontrados en el cannabis, conocidos como cannabinoides. Sobre este particular es importante resaltar lo expresado en la publicación *Cannabis Medicinal* publicado en la página web *Kalapaclinic.com*: “mientras los humanos pueden disfrutar de efectos positivos el cannabinoide psicoactivo THC, los perros no pueden asimilarlos igual porque tienen mayor densidad de receptores CB1 en sus cerebros y los hace más sensibles

a los efectos intoxicantes del THC”, por esto cuando se habla de cannabis medicinal para animales domésticos en realidad es CBD (cannabinoide que no se adhiere a los receptores CB1).

5. RECEPTORES CANNABINOIDES

El estudio del sistema cannabinoides permitió identificar una serie de receptores específicos que se encuentran presentes en las células y de esta manera ampliar los estudios relacionados con los efectos psicotrópicos de esta planta en el organismo. Los avances en esta área en particular permitieron desligar el sentido de uso solo recreativo que se le atribuía a la planta cannabis.

Una de las primeras referencias de estos receptores la indican (Herckenham, Lynn, Jhonson, & Melvin, 1991, pág. 11) y (Katona, 2012, pág. 35) señalando que “no fue hasta 1988, durante experimentos utilizando CP55940 radiomarcado, que el primero de estos receptores fue finalmente identificado. Este receptor llamado cannabinoide 1 (CB1), el cual se encuentra principalmente en Sistema Nervioso Central (SNC) y los órganos periféricos.”

En referencia a la localización de los principales receptores en la figura 2 se puede apreciar su distribución en caninos y felinos, aunque en caninos los estudios son más extensos, además de ser descritos por autores reconocidos como (Silver, 2019) cuya descripción tácita se indica para comprender mejor lo presentado en la figura 2:



Figura 2. Localización de los CB1 y CB2 a nivel del cerebro

Fuente: KalapaClinic, Artículo: Receptores Cannabinoides y su función con el Cannabis Medicinal

La localización anatómica del receptor CB 1 en el sistema nervioso canino normal ha sido determinado mediante el uso de análisis inmunohistoquímico. Actualmente, se están realizando estudios utilizando la tecnología de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) más precisa, pero esos datos son, hasta ahora, inéditos. Sistemas nerviosos de perros sanos a los 4 meses, 6 meses y perros de 10 años fueron evaluados post-mortem. Neutrófilos de la corteza cerebral, *cornu ammonis* (CA), circunvolución dentada del hipocampo, mesencéfalo, cerebelo, bulbo raquídeo y materia gris de la médula espinal se encontró que tenían una fuerte inmunorreactividad. Se encontró una expresión densa de CB 1 en las fibras del globus pallidus y substantia nigra, basado en inmunoreactividad densa CB 1.

Se registró un hallazgo consistente de inmunorreactividad positiva en los astrocitos en todas las regiones. En el sistema nervioso periférico, la tinción CB 1 se localizó en las neuronas y en el satélite comparando el sistema nervioso de los perros más jóvenes con el sistema nervioso de los perros mayores, menor expresión de CB 1 y se encontró en el tejido cerebral. Esto fue menor que la expresión de la

inmunohistoquímica del receptor encontrado en tejido cerebral fetal y neonatal humano.

5.1. Receptor cannabinoide 2

Se encuentra una distribución homogénea de los receptores CB 1 y CB 2 en perros clínicamente normales en todas las capas de la epidermis. En la epidermis humana, el receptor CB 1 se localizó en las capas epidérmica espinoso y granuloso, y el receptor CB 2 se ha identificado en los queratocitos basales. Los receptores CB 1 y CB 2 están presentes tanto en la epidermis del perro sano como en los perros con dermatitis atópica. Existe una diferencia anatómica básica entre la epidermis humana y canina, la epidermis canina contiene de dos a tres capas nucleadas de células, mientras que la humana contiene de seis a siete capas de células nucleadas. Los perros diagnosticados con dermatitis atópica tienen una epidermis hiperplásica. Los queratinocitos suprabasales poseen una fuerte inmunorreactividad tanto para CB 1 como para Receptores CB 2 , mientras que una inmunorreactividad CB 1 débil pero CB 2 fuerte en los queratinocitos basales.

Esta es una fuerte indicación de que estos receptores se regulan positivamente durante la inflamación epidérmica. Se ha descubierto que los agonistas de los receptores CB 1 y CB 2 reducen la desgranulación de los mastocitos, que es un paso importante en el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad.

En revisión de los estudios antes referidos se puede ampliar también esta información indicando que este receptor está localizado en áreas relacionadas con las funciones cognitivas, la memoria, ansiedad, dolor, percepción sensorial y visceral, además de la coordinación motora y las funciones endocrinas; aunque pueden encontrarse en baja proporción en otras áreas como el corazón, útero, médula ósea, entre otros.

El segundo receptor descubierto fue el denominado cannabinoide (CB2), cuyo origen es referido en los estudios de (Lu, 2016, pág. 516) describiendo su hallazgo “en el año 1993 mediante técnicas de clonación por homología. El receptor CB2

resulta ser diferente, tanto en la secuencia de aminoácidos, encontrándose principalmente en tejidos periféricos relacionados con el sistema inmune”. Por esto refiere el autor citado que se cree que los receptores CB2 son responsables de las propiedades inmunomoduladas.

Ya identificados los dos receptores más importantes se localizaron otros también relacionados con el sistema endocannabinoide denominados GPR55, GPR119, GPR18 y los receptores vaniloides de potencial transitorio (TRPV). Los receptores del tipo GPR se encuentran distribuidos en glándulas adrenales, bazo, sistema digestivo y ampliamente en el SNC: Núcleo Caudado y Putamen, Hipocampo, Tálamo, Hipotálamo, Córtex prefrontal y Cerebelo. Y por esto señalan (Plancarte, Mansilla, & De los Reyes, 2018) que podrían representar un puente entre el sistema inmune, el sistema nervioso y el sistema endocrino, por lo que su comprensión arroja terapias a futuro que podrían estar dirigidas al metabolismo lipídico, homeostasis del Na^+/K^+ u otros iones, así como regular perfiles hormonales. Se ha visto incluso una relación entre ciertos cannabinoides y la intolerancia a glúcidos por lo que se está investigando si estos receptores podrían servir para tratar síndromes relacionados con el metabolismo energético.

En cuanto a la localización y cuantificación de los receptores cannabinoides, “el gobierno de EE. UU. llevó a cabo una serie de estudios cuyos resultados señalan que los perros tienen una gran cantidad de receptores cannabinoides en el cerebelo, el tronco encefálico, y bulbo raquídeo, y puede generar un efecto denominado “Ataxia estática” (Herckenham, Lynn, Johnson, & Melvin, 1991, pág. 563), que es una reacción neurológica única al THC en el perro por esta alta concentración de receptores CB en el cerebelo y fue “descrita por primera vez en 1899 en su estudio farmacológico del cáñamo indio (cannabis con alto contenido de THC) en una variedad de especies, incluida la humana” (Dixon, 1899, pág. 1354). Otras ubicaciones para el receptor cannabinoide 1 incluyen el sistema nervioso periférico, así como cardiovascular, inmunológico, gastrointestinal y tejidos reproductivos. El receptor cannabinoide 2 se ha encontrado principalmente en células del sistema inmunológico, del bazo y amígdalas. (Ver figura 2).

6. FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Una cantidad importante de ensayos clínicos controlados realizados en 291 pacientes humanos con epilepsia refractaria entre 25 y 45 años de edad, mostraron que la aplicación de fármacos orientados hacia el sistema endocannabinoide reducía la frecuencia de convulsiones más del 50% en comparación con un placebo según el tipo de epilepsia o la edad (Notejane, Zunino, & Rodríguez, 2018). También se ha estudiado que posee mejor potencial terapéutico como antiepiléptico que el THC, sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto para esta función (Samanta, 2019).

En ese sentido, el potencial para “relajar” los procesos que pueden incidir en la aparición de cuadros epilépticos podrían controlarse en función de aplicar dosis controladas por especialistas en el área médica, evitando así el uso continuo de fármacos con precios elevados y con efectos secundarios muy pronunciados que a lo largo del tiempo dejan secuelas graves en el individuo. Asimismo, en algunos estudios preclínicos con modelos animales (ratas) se ha encontrado evidencia de los efectos terapéuticos beneficiosos que poseen los principales cannabinoides de las plantas sobre las convulsiones, epilepsia y como neuroprotectores, coincidentes con ensayos realizados en humanos. (Rosenberg & Patra, 2016).

En relación a los efectos analgésicos, investigadores como (Blake, Robson, Ho, & Jubb, 2006) realizaron pruebas de los cannabinoides en 58 pacientes humanos con artritis reumatoide a los cuales se les suministró Cannabis sintético (Sative) vía oral durante 5 semanas para el tratamiento del dolor, evidenciando una mejora significativa del dolor en movimiento, en reposo y mejora en la calidad del sueño. El único efecto colateral observado en 8 de los pacientes fueron mareos transitorios calificados como leves, sin embargo, ninguno optó por salir del estudio a causa de estos.

A nivel de estudios con animales domésticos, décadas atrás ya se estudiaban los efectos del THC en perros. Por ejemplo, bajo anestesia, (Jandhyala & Malloy,

1978) administraban THC a perros mestizos para evaluar la hemodinámica pulmonar. En otro trabajo, estos autores ponen a prueba perros anestesiados a los que les administraron THC durante 35 días, para evaluar la función cardiovascular y no encontraron alteraciones en la contractilidad y función del miocardio.

Recientemente en Australia, (Casey & Atwal, 2017) realizaron un estudio en ratones con dolor crónico neuropático inducido, donde evaluaron la interacción con fitocannabinoides para el alivio del dolor y lograron demostrar que los efectos secundarios (incoordinación motora, catalepsia y sedación) producidos por la administración de THC solo desaparecieron al combinarlo con dosis bajas de fitocannabinoides, por esto propusieron que la coadministración de THC a dosis bajas era necesaria para mejorar sinérgicamente los efectos analgésicos del mismo.

A pesar de todo lo antes referido, indica (Bezanilla, 2019) que las empresas y las autoridades europeas suelen verse con frecuencia en la tesitura de tener que discriminar si un producto tiene la categoría de medicamento veterinario, de aditivo para piensos (premezcla medicamentosa), de biocida u otro tipo de insumo, dado que un “medicamento veterinario” es toda sustancia o combinación de sustancias que cumple al menos con una de las siguientes condiciones:

a) Se presenta como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en animales, b) Se destina a usarse en animales o a administrarse a estos con el fin de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas al ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, c) Se destina a usarse en animales con el fin de establecer un diagnóstico médico, d) Se destina a usarse para la eutanasia de animales

Asimismo, señala el autor antes referido que lejos de cuál es la sustancia (o la mezcla de sustancias) o su origen (humano, vegetal, animal o químico), la categoría de medicamento, viene otorgada por sus efectos y destino final. De conformidad con el Reglamento 2019/6 del Parlamento y del Consejo Europeo 11 de Diciembre de 2018, los Cannabinoide son principios activos (APIs) plenamente válidos para la fabricación de medicamentos veterinarios, siempre y cuando su inclusión en la

formulación no sea caprichosa y responda a una utilidad diagnóstica, asistencial o terapéutica apoyada en la evidencia científica y su distribución se someta a las restricciones derivadas de las obligaciones adquiridas ante la Organización de Naciones Unidas en la lucha contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas

Y es que la Unión Europea, a través de la Agencia Europea del Medicamento tiene como objetivo impedir que un medicamento veterinario sea introducido en el mercado común, a menos que haya sido autorizado atendiendo a que no constituye un grave riesgo para la salud humana, la sanidad animal o el medio ambiente, y que su calidad, seguridad y eficacia, hayan quedado científicamente demostradas. Entonces, dado lo novedoso de la técnica y del estado de las investigaciones, los países del viejo continente aun no cuentan con fármacos veterinarios aprobados con base de cannabinoides, aunque su inexistencia no trae causa de un impedimento legal.

7. CANNABIS MEDICINAL EN MEDICINA HUMANA

En cuanto al uso del Cannabis en Medicina humana, se han publicado numerosos estudios para el tratamiento del dolor oncológico, por ejemplo, el de (Staquet & Gantt, 1978) evaluaron los efectos analgésicos de un análogo sintético nitrogenado de THC (NIB) 4mg, codeína 50 mg y placebo. Más adelante (Durán, 2005) estudió diferentes dosis de THC para el alivio del dolor crónico oncológico, y en un segundo trabajo lo comparó con la codeína. En este último concluyó que 10 mg de THC tuvieron la misma potencia analgésica que 60 mg de codeína. Encontraron que los efectos de analgesia de NIB y codeína fueron superiores que el efecto placebo y equivalentes entre sí.

En una nueva postura, se realizan estudios de GPR119 y el tratamiento de la obesidad. Estudios in vitro y con modelos animales han mostrado que su modulación produce efectos beneficiosos en la homeostasis de la glucosa, reduce la ingesta de alimentos (y por lo tanto limita la ganancia de peso corporal) y

posiblemente ayuda a preservar las células beta- β productoras de insulina en los islotes pancreáticos.

En referencia a los productos de cannabis disponibles, en algunos países como Canadá se pueden encontrar píldoras de dronabinol, nabilona y nabiximol en espray, pues ya se ha demostrado su gran aporte en el manejo de diferentes patologías sobre todo aquellas relacionadas con el dolor crónico, este último en Europa y Estados Unidos representa el 90% de las autorizaciones de cannabis medicinal, porque (Whiting, 2015, pág. 2456) demostraron que “el consumo de cannabis es capaz de bloquear la transmisión del impulso nervioso a distintos niveles (neuronas periféricas, médula espinal y cerebro), también en el dolor neuropático asociado con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, lesiones medulares, esclerosis múltiples y dolor de origen oncológico”, pero a pesar de estos hallazgos, se consideran los cannabinoides de tercera y cuarta línea en el tratamiento del dolor neuropático.

Otro interesante hallazgo referido por (Plancarte, Mansilla, & De los Reyes, 2018, pág. 312) refiere que “en la actualidad ya se encuentran en proceso de validación estudios de posibles utilidades terapéuticas del cannabis y sus derivados con un interesante efecto antitusígeno al activar los receptores CB1 por parte del compuesto cannabinoide sintético WIN55212-2”, esto sobre la base del efecto broncodilatador en pacientes asmáticos.

8. CANNABIS MEDICINAL Y USOS TERAPÉUTICOS EN VETERINARIA

El uso de los derivados de la planta Cannabis sativa L en veterinaria es un área de creciente interés, en gran parte debido a los beneficios observados en humanos y animales en una nueva era de legalización del cannabis medicinal en el mundo y porque existe una “estrecha relación que los humanos tienen con sus mascotas y otras especies domésticas, impulsando una renovación en el estudio de las promesas de los compuestos del cannabis para tratar problemas de salud ahora también, en los animales de compañía”. (Betancourt & Santiesteban, 2020).

En ese orden de ideas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reclasificado el Cannabis Medicinal como seguro para personas ya que no tiene el efecto de causar dependencia. Y específicamente, la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria en Colombia lo ha clasificado también como apto para pacientes caninos. Generalmente se utiliza en Aceites de uso Oral o en la mucosa de la cavidad oral, alcoholes para nebulización, pomadas y lociones de uso tópico. Sin embargo, es importante revisar que cada uno de estos productos deben contar con licencias de producción y fabricación, además de los sellos de las autoridades competentes para su venta y distribución, así como el origen de los extractos, dosificación en miligramos y en que materiales se usan como vehículo.

En este punto es imprescindible analizar los aportes de especialistas veterinarios que han generado conclusiones muy importantes en torno a los aportes de cannabis terapéutica en animales, especialmente domésticos.

En principio, (Archila P. y., 2019) concluyen que la modulación del sistema endocannabinoide para la salud y el bienestar animal es una realidad que cuenta con evidencia científica ampliamente sustentable. También indican que en el contexto internacional, cada vez más países se manifiestan a favor de su uso medicinal y hacen transformaciones legales y políticas para su regularización, ocupando un valor central el papel de los profesionales de la salud, a la que se suman los Médicos Veterinarios y si bien existen unos parámetros generales; cada país incorpora la regulación de manera particular; por ello, existe un sistema de regulación con modelos heterogéneos, en consonancia con la agenda pública de cada Estado; en estos países son permitidos principalmente el uso medicinal y científico del cannabis, con diferencias marcadas por la concentración de Delta9 Tetrahidrocannabinol (THC) y sus isómeros.

En síntesis, son muchos los estudios que demuestran el gran potencial del cannabis medicinal para usos terapéuticos en medicina veterinaria, porque posee propiedades broncodilatadoras e inmunomoduladoras, que son los principales objetivos del tratamiento del asma felino, ya que se sabe que “todos los vertebrados, cuentan con un sistema endocannabinoide (SEC), constituido por receptores (CB1

y CB2), ligandos endógenos (endocannabinoides: anandamida y 2AG) y enzimas de degradación, el SEC es de gran importancia para la función de modulación del organismo” (Landa, 2016, pág. 111).

Son escasos los estudios realizados en medicina veterinaria que muestran el efecto terapéutico de los cannabinoides para el manejo del dolor en perros (Sampaio, Silva, & Friolai, 2019). Se conoce que el componente psicoactivo (THC) es tóxico en perros y gatos, mientras que los compuestos no psicoactivos son mejor tolerados y no producen toxicidad en las personas ni animales (Sosa, y otros, 2017, 340-341). Por lo tanto, es importante revisar constantemente el origen de los medicamentos y su correspondiente certificación.

Reportes anecdóticos que describían los efectos del CBD para reducir las convulsiones en perros, estimularon a la Dra. Stephanie McGrath en la Universidad de Colorado a realizar un pequeño estudio piloto en 16 perros de varias razas y tamaños. A 9 perros se les administró aceite de CBD de planta entera y otros 7 fueron parte del grupo de control y placebo. McGrath encontró que un 89% de los perros tratados con CBD experimentaron una reducción en la frecuencia de las convulsiones.

Sin embargo, aún no hay evidencia clara en perros sobre la acción farmacológica de estos compuestos químicos (Iebkowska-Wieruszewska B, 2019), ni los efectos secundarios a largo plazo en el hígado y su eficacia (Mc Grath, Bartner, Rao, & Koga, 2018). En todos los casos fue bien tolerado, sin embargo, todos experimentaron diarrea que no estuvo relacionada a la formulación o la dosis administrada. Los que recibieron vía oral tuvieron un aumento sérico de la enzima fosfatasa alcalina dependiente de la dosis.

De manera específica, las aplicaciones de cannabis en medicina veterinaria para animales domésticos como los caninos y felinos se resumen en la mejora de patologías como inflamaciones, ansiedad o estrés, falta de apetito, artritis, dolores asociados al cáncer, ataques epilépticos, enfermedad renal crónica, hipertiroidismo

y convulsiones; aunque es necesario regular las dosis, pero generalmente se recomienda utilizar solo el aceite de CBD para los gatos y no su versión comestible.

Para ampliar esta información se consideró pertinente presentar algunos casos de estudio que se han publicado en la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria con su correspondiente análisis:

Ficha 1.

Etología: Bastet y el Síndrome de estrés post Traumático

Nombre del Paciente: Bastet

Edad: 9 años Peso: 6 Kg

Diagnóstico: Síndrome de Estrés Post Traumático

Síntomas: Miedo, ansiedad, Aislamiento, decaimiento, agresividad, Inapetencia, baja condición corporal.

Médico Veterinario a cargo: Jhon J Betancurt

Interconsulta: N.A.

Tratamiento Inicial: CBD: THC Radio: 10:1

Tratamiento actual: CBD: THC Radio 2:1

Evolución: Desde la etología su comportamiento e interrelacionamiento con individuos de la misma especie mejoro totalmente, también socializa con humanos conservando timidez frente a extraños, mejoro notablemente su apetito hasta hoy tiene dieta restringida y mejoro notablemente su condición corporal.

Extracto: Extracto artesanal del propietario.

El caso es de un felino, que se encontraba bajo los efectos de un cuadro depresivo que además estaba influyendo en su alimentación, dado que presentaba inapetencia, el uso de cannabis fue obtenido por el propietario a través de un extracto artesanal, en este caso, representa un cierto nivel de riesgo dado que si se cometen errores en el proceso de extracción entonces puede perjudicar al animal

doméstico. La saciedad, en parte, se modula a través de las neuronas hipotalámicas pro-opiomelanocortina (POMC) en los resultados más destacados de los estudios de (Morello, y otros, 2016, pág. 4759):

Las neuronas POMC son inhibidas por la activación del receptor CB1. El resultado es un aumento del apetito, que explica la hiperfagia asociada con el uso de cannabis con alto contenido de THC. La falta de señales al cerebro indica que la saciedad proviene del bloqueo de la liberación de la hormona estimulante de los melanocitos α . (α -MSH), que es una molécula de señalización supresora del apetito. Orexin-A induce hiperfagia por aumentando los niveles de 2-AG. La α -MSH está inversamente relacionada con los niveles de Orexina A.

Existe por lo tanto un incremento del apetito por falta de señales del cerebro, esto por supuesto, genera en los animales sujetos a esa investigación la liberación de una hormona que inducirá un estado de ansiedad. Otro caso interesante se presenta en la Ficha 2. Epilepsia. Matías. Problemas de comportamiento y epilepsia:

Nombre del Paciente: Matías.

Edad: 2 años, Peso: 10 Kg.

Diagnóstico: Epilepsia Idiopática refractaria, ansiedad por separación.

Síntomas: Cuadros de Ansiedad y/o agresividad acompañadas por Convulsiones tónico clónicas. 2 o 3 Episodios al mes.

Médico Veterinario a cargo: Jhon J Betancurt,

Interconsulta: N.A.

Tratamiento Inicial: CBD: THC Radio: 20:1

Tratamiento actual: CBD: THC Radio 20:1

Tratamiento Complementario: Ejercicio diario dirigido mínimo 30 minutos y paseos con Traílla.

Evolución: Desde el inicio del Tratamiento con fitocannabinoides y hasta la fecha el paciente no ha presentado episodios cuadros convulsivos. Desde la etología su comportamiento e inter

relacionamiento con individuos de la misma especie mejoro totalmente, también socializa muy bien con humanos.

Extracto: Laboratorio Fito farmacéuticos.

El canino presenta una condición crónica que le genera convulsiones, el médico veterinario decide tratarlo con un compuesto elaborado por un laboratorio reconocido y para disminuir el exceso del efecto en el perro indica además ejercicio diario, esto representa además una prueba muy importante de cómo a nivel profesional se establecen parámetros de control y tratamientos complementarios, dado que el extracto de cannabis ha procurado la mejoría en el paciente.

9. EXTRACCIÓN Y PRODUCTOS A BASE DE CANNABIS EN MEDICINA VETERINARIA

Las plantas son inherentemente polifarmaceúticas (Turner, Williams, & Iversen L. and Whalley, 2017), es decir, tienen la capacidad de convertirse en compuestos terapéuticos-medicinales y dado que el Reino Vegetal fabrica más de 200,000 compuestos químicos distintos, existen grandes posibilidades de encontrar una cantidad considerable de respuestas a tantas patologías en las plantas, aunque la mayoría de los compuestos medicinales de estas surgen del metabolismo especializado (Pyne Michael E., 2019).

En ese sentido, numerosos estudios se han dedicado a la investigación sobre la producción de compuestos volátiles por parte de las plantas, además de su almacenamiento en las estructuras secretoras y la emisión al medio ambiente (Biswass, Foster, & Aung, 2009), tan solo haría falta avanzar hacia aspectos más específicos relativos a la producción de medicamentos y en ese orden los metabolitos secundarios son sintetizados y almacenados en diferentes estructuras

secretoras especializadas, llamadas tricomas glandulares, que minimizan el riesgo de autotoxicidad y, al mismo tiempo, permiten la presencia de niveles elevados de determinados compuestos en puntos donde su papel defensivo o atractivo puede ser importante (Figueiredo, Barroso, & Pedro, 2008).

También debido a su rol ecológico en las plantas tiene que ver con la interacción planta-animal como zoopolinizadores o zoodispersadores, por ejemplo, los terpenoides son la clase más abundante de metabolitos encontradas en los tricomas y tienen importantes propiedades en términos de defensa para la planta e interacción con herbívoros (Glas, Schimmel, Alba, Escobar, & Schuurink, 2012), por esto es necesario estudiar las características de las zonas donde se encuentran las plantas antes de iniciar cualquier proceso de extracción para la generación de algún tipo de medicamento.

También con el fenómeno de la alelopatía, inhibiendo la germinación de los posibles competidores y para la misma planta como por ejemplo para reducir la transpiración cuando hay exceso de temperatura (Croteau, 1986). Los aceites esenciales por ejemplo, son productos químicamente complejos, pueden tener mezclas con un elevado número de componentes que pueden superar los centenares, de los cuales sólo un poco de ellos pueden estar en mayor cantidad y en su mayoría son componentes minoritarios. Los aceites esenciales son un grupo de principios activos con una elevada variabilidad de composición, tanto a nivel de familia o de género como también a nivel intraespecífico. (Tschirsch, 1930).

10. USO DE CANNABIS EN ESPECIALIDADES VETERINARIAS

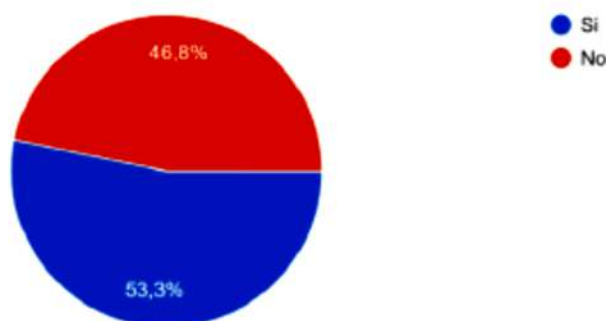
En medicina veterinaria se ha estudiado en los últimos años el sistema endocannabinoide y el uso de aceite de cannabis medicinal en alteraciones neurológicas y manejo del dolor crónico y agudo. El uso de cannabis medicinal con mayores concentraciones de CBD y según (Cifuentes, Velazquez, & Hoyos, 2020, pág. 1) “ha demostrado un buen control de las crisis epilépticas de distintas etiologías. También han demostrado el control del dolor en todas las etapas de su

procesamiento”. Queda claro entonces que la implementación de la medicina unificada, Cannabis Medicinal, medicina biorreguladora de sistemas, medicina alopática y demás ejemplos de integración de las distintas filosofías terapéuticas, mejoran la calidad de vida de los pacientes y ofrecen mejores pronósticos a las enfermedades de difícil manejo.

El uso de cannabinoides sigue ocupando un espacio importante en las clínicas veterinarias de pequeños animales, tal como se evidencia en la Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria (2020), donde se distinguen los usos terapéuticos en oncología, medicina cannabica, medicina integrativa (holística), cirugía, fisioterapia y pequeñas especies hasta en un 70%.

Entre los participantes en la Encuesta de Red Cannabis Medicinal Veterinaria, las principales especialidades veterinarias se encuentran las pequeñas especies; medicina integrativa y holística; fisioterapia; etología; medicina felina; acupuntura; entre otros. Como dato interesante se ve que hay también un interés desde los Veterinarios dedicados a la fauna y animales exóticos.

Ha utilizado tratamientos a base de Cannabis Medicinal?
400 respuestas



Fuente: Encuesta Red Cannabis Medicinal Veterinaria. 2020.

Betancourt, P. (2020, pág. 51)

Por otra parte, en la gráfica se expone del 100% de las respuestas que un 53,3% de los encuestados ha utilizado tratamientos a base de cannabis medicinal;

y por su parte un 46,8% no lo han utilizado; aunque manifiestan un interés por iniciar estas terapias.

10.1. Dosis

Se sugiere una dosis de 2 a 4 mg/kg de CBD dos veces al día. (Lauri-Jo Gamble, 2018)

10.2. Farmacocinética

La eliminación de CBD es de 4,2 h para la dosis de 2 mg/kg, y de 4,2 h para la dosis de 8 mg/kg. La concentración máxima de aceite de CBD es de 102,3 ng/ml y 590,8 ng/ml y se alcanza después de 1,5 y 2 h, respectivamente, para 2 y 8 mg/kg de dosis. No se observan propiedades psicoactivas (Lauri-Jo Gamble, 2018).

10.3. Absorción

Las preparaciones oromucosas sufren una rápida absorción a través de la mucosa oral (y por lo tanto son útiles para los síntomas que requieren un alivio rápido), produciendo concentraciones plasmáticas más altas en relación con la oral. Sin embargo, parte de la dosis puede tragarse y absorberse por vía oral.

THC y CBD son altamente lipofílicos y tienen mala biodisponibilidad oral (se estima que son tan bajas como 6%). Las formulaciones de THC oral presentan una absorción variable y se someten a un extenso metabolismo hepático de primer paso, que requiere en promedio de 120 min para alcanzar la concentración máxima. Tras la administración oral de CBD. Por lo tanto las formulaciones orales pueden ser útiles para los pacientes que requieren alivio sintomático durante un período más largo.

La administración transdérmica de cannabinoides evita el metabolismo de primer paso, pero su naturaleza extremadamente hidrófoba limita la difusión a través de la capa acuosa de la piel. El transporte eficaz de la piel sólo se puede obtener mediante la mejora de la permeación (Catherine J. Lucas, 2018).

10.4. Distribución

Los cannabinoides se distribuyen rápidamente en órganos bien vascularizados (por ejemplo, pulmón, corazón, cerebro, hígado), con posterior equilibrio en tejido menos vascularizados. La distribución puede verse afectada por el tamaño y la composición del cuerpo, y los estados de la enfermedad que influyen en la permeabilidad de las barreras de tejido sanguíneo.

Con el uso crónico, los cannabinoides pueden acumularse en los tejidos adiposos. La posterior liberación y redistribución (por ejemplo, en el contexto de la pérdida de peso) puede dar lugar a la persistencia de la actividad cannabinoide durante varias semanas después de la administración (Catherine J. Lucas, 2018).

10.5. Metabolismo

El metabolismo del THC es predominantemente hepático, a través del citocromo P450 (CYP 450) isozimas CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El THC se metaboliza principalmente a 11-hidroxi-THC (11-OH-THC) y 11-carboxy-THC (11-COOH-THC), que sufre glucuronidación y posteriormente se excreta en las heces y orina. El metabolismo también ocurre en los tejidos extra-hepáticos que expresan CYP450, incluyendo el intestino delgado y el cerebro.

Es importante destacar que el THC lipohílico es capaz de atravesar la placenta y se excreta en la leche materna lo que aumenta la preocupación por la toxicidad para el cerebro en desarrollo.

CBD también se metaboliza hepáticamente, principalmente por isozimas CYP2C19 y CYP3A4 y, además, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6. Después de la hidroxilación a 7-hidroxi cannabidiol (7-OH-CBD), hay más metabolismo hepático y fecal posterior, y, en menor medida, urinario, excreción de esos metabolitos (Catherine J. Lucas, 2018).

10.6. Interacciones potenciales

Falta sobre la dosis y la interacción entre medicamentos y medicamentos (Catherine J. Lucas, 2018).

10.7. Toxicidad

Si bien no se ha establecido una dosis letal para perros y gatos dosis de 3 a 9 g/Kg por vía oral mostraron ser seguras, recuperándose en un promedio de 24 horas luego de la ingestión, con tratamiento sintomático (Alejandra Mondingo, 2019) .

11. ASPECTOS LEGALES EN EL MUNDO

Existen diferencias en el contexto internacional para el tratamiento de la Cannabis desde un enfoque médico aunque cada vez más países se manifiestan a favor de su uso medicinal, de allí que se plantean transformaciones legales y políticas para su regularización, ocupando un valor central el papel de los profesionales de la salud, a la que se suman los Médicos Veterinarios, quienes han venido incorporando en sus clínicas tratamientos a base de cannabis, como un fitofármaco seguro, efectivo e inocuo para diferentes patologías. Ello ha repercutido directamente en la necesidad de acceder a información y productos de calidad.

“El debate respecto a la regulación o legalización es un tema controversial que conlleva inherentemente implicaciones para los profesionales de la salud, los encargados de formular políticas públicas y la sociedad en general” (Durkin, 2014, pág. 22).

La creencia de que el cannabis tiene beneficios médicos es particularmente relevante para el apoyo a la legalización del cannabis medicinal y para las intenciones de uso (Belyea, Alhabshan, Del Río, Chadha, Lamba, & Golshani, 2016). Es posible que el aumento reciente en la evidencia que respalda sus aportes en temas de salud incremente la creencia acerca de los beneficios del mismo en la

población general, lo que a su vez puede aumentar el apoyo público para su regulación o legalización (Sznitman, 2015).

Numerosas publicaciones estudian la existencia de consecuencias de la regulación y legislación del cannabis, en EE.UU. principalmente, reportándose:

a) que no existe un aumento general en la probabilidad de consumo de cannabis relacionado con el cambio de política (Choo et al., 2014), sin embargo, en Estados Unidos las leyes médicas sobre el cannabis parecen haber contribuido a aumentar la prevalencia del consumo ilícito de cannabis y los trastornos por su consumo (Hasin, 2017).

b) que las políticas de cannabis medicinal se asociaron significativamente con la reducción de las hospitalizaciones vinculadas al uso de analgésicos opioides en Estados Unidos (Shi, 2017).

c) que hubo una reducción en muertes por accidentes de tránsito, especialmente en la población entre 25 y 44 años (Santaella-Tenorio, 2017), sin embargo, la relación negativa entre la legalización y las muertes en el tráfico relacionadas con el alcohol no implica necesariamente que conducir bajo la influencia del cannabis sea más seguro que conducir bajo la influencia del alcohol. (Mark-Anderson, 2013).

d) que se asocia con una tasa más baja de mortalidad por sobredosis. (Bachhuber, 2014)

e) que no se encuentra asociación estadísticamente significativa entre las políticas de cannabis medicinal y el riesgo de suicidio (Grucza, 2015). Sin embargo, un estudio realizado en Estados Unidos concluye que los suicidios entre hombres de 20 a 39 años disminuyeron luego de la legalización del cannabis medicinal en comparación con aquellos estados que no lo legalizaron. La relación negativa entre la legalización y los suicidios entre los hombres jóvenes es consistente con la hipótesis de que el cannabis se puede usar para enfrentar eventos estresantes de la vida (Sevigny, 2014).

f) que las leyes de cannabis medicinal tampoco tienen impacto perceptible en el comportamiento de consumo de alcohol entre las personas de 12 a 20 años, ni en el uso de otras sustancias psicoactivas en ninguno de los grupos de edad (Hasin, 2017).

g) que en los estados que han aprobado las leyes, el uso de cannabis aumentó después de la promulgación ente las personas de 26 años o más, no así, entre las edades de 12 a 25 años (Mauro, Newswanger, J., Mauro, & Carliner, 2017).

h) que se encontró una nueva aparición de ingestas no intencionales de cannabis por parte de niños pequeños después de la modificación de las leyes de control de drogas para la posesión de cannabis en Colorado (Wang & Roosevelt, 2013).

En la revisión de diferentes marcos regulatorios, se evidencia que en más de 40 países en el mundo han regulado algunos de los usos del cannabis (fines medicinales; científicos o uso adulto); aunque existen unos parámetros generales, es decir, cada país incorpora términos particulares y por ello, existe un sistema de regulación con modelos heterogéneos, en consonancia con la agenda pública de cada Estado; pero básicamente están orientadas dichas diferencias en relación a la concentración de Tetrahidrocannabinol (THC) y sus isómeros.

Dichos modelos de regulación se enmarcan dentro del sistema de fiscalización mundial de las Naciones Unidas-(ONU)-Junta Internacional de Fiscalización de estupefacientes –(JIFE) atendiendo al marco internacional a saber: Comisión única de estupefacientes de 1961; El Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971 y la Convención de las Naciones Unidas contra el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas de 1988; instrumentos que ampliaron las responsabilidades de la Junta; de cara a la nueva realidad mundial; pero que, desafortunadamente no cambiaron de manera definitiva el status del cannabis y los cannabinoides.

En ese sentido, La Convención Única de Naciones Unidas de 1961 sobre estupefacientes entiende por “cannabis y sus derivados” los productos extraídos de la planta de cannabis, incluyen las sumidades floridas (marihuana), la resina de

cannabis prensada (hachís), aceites de cannabis, extractos de cannabis concentrado (ceras) y preparados comestibles. Los cannabinoides son sustancias que se encuentran únicamente en la planta de cannabis. Se estima que hay 104 cannabinoides naturales diferentes, pero los dos que más se han estudiado son el THC y el CBD.

“En la última década, el consumo de Cannabis ha sido legalizado en varios países, tanto para su uso medicinal como recreativo” (De La Hoz, 2015, pág. 1). Entonces podría existir un gran marco de acción para la investigación en torno a esta planta medicinal, pero desafortunadamente, “el cannabis medicinal mundial sufre de regulación poco precisa, además existe un desconocimiento general sobre el tema, y el control de calidad de las preparaciones que en algunos casos es confuso e inexacto”. (Betancourt & Santiesteban, 2020, pág. 13)

Por ejemplo, señala (Brotons, 2017): “en China es expresamente ilegal desde 1985, desde que el país se sumara a la Convención de Sustancias Psicotrópicas y reconociera el cannabis como una sustancia peligrosa e ilegal.” Contrariamente en Japón señala el mismo autor que la regulación del cannabis se introduce a través de un sistema de licencias para vendedores con fines científicos y castigos por uso o venta sin licencia, incluyendo el concepto de la propia planta Cannabis Sativa L, además de sus sustancias extraídas y manufacturadas, así como las semillas.

Sin embargo, tal como sucede también en muchos países la falta de tipificación en cuanto a las cantidades que pueden considerarse como ilegales también constituye un conflicto, aunque el temor ante las penas privativas de libertad se toman en mayor cuenta y por esto se le llega a incluir entre las drogas de consumo ilegal. En otras legislaciones de países como la India al contrario, se aprueban leyes que permiten el uso de cannabis, definiéndola como “cannabis (hemp): (A) Charas, es decir, la resina separada, en cualquier forma, ya sea cruda o purificada, obtenida de la planta de cannabis.” (Brotons, 2017)

En varios países de Latinoamérica como Colombia, México o Perú actualmente existen marcos legales particulares para el uso de algunos derivados del cannabis en personas o animales. En muchos de estos, la evaluación de las concentraciones de los principales fitocannabinoides (componentes activos del cannabis) suele ser un requisito para los diferentes procesos de manufactura y comercialización. La correcta dosificación y atribuciones terapéuticas específicas dependen en gran medida de la correcta identificación de estos componentes activos en los preparados a base de cannabis, los cuales suelen ser heterogéneos, pues suelen variar en calidad, concentración y composición (Betancourt & Santiesteban, 2020).

En la cultura occidental el cannabis ya forma parte de la cultura popular debido a su creciente normalización social y se comienza a vislumbrar en occidente una tendencia generalizada hacia su legalización y regulación, ante el fracaso de las políticas prohibicionistas, varios países de Europa y América (Estados Unidos, Portugal, Colombia, Uruguay, Grecia, entre otros) donde se han adoptado diversos modelos de regulaciones que, de una forma u otra, despenalizan, toleran o regulan el uso y consumo del cannabis con fines médicos y recreativos.

Entre los marcos regulatorios que permiten el uso médico de cannabis está el de Canadá, existiendo una “tolerancia de facto del uso de marihuana.” En Colorado (EE.UU) las personas mayores de 21 años puede comprar hasta una onza de cannabis en tiendas reguladas y cultivar hasta 6 plantas en casa, incluso existen clubes con personas inscritas donde tiene acceso personas que consumen marihuana, por supuesto, no son distribuidores, los clientes deben llevar lo que consumirán. (Martínez, 2013, pág. 998)

En cuanto a los marcos regulatorios de Estados Unidos (Martínez, 2013) también asegura que en Massachusetts se aprobó el uso médico del cannabis para aquellos pacientes a los que se ha diagnosticado alguna condición médica crónica y existe un promedio de 8,7% de consumidores iniciando esta última década. También nos comenta (Martínez, 2013) que en Illinois existe una “propuesta de Ley

para legalizar el uso de la marihuana en Estados Unidos a nivel federal y existen iniciativas similares en New Hampshire, Nueva York y Maryland”.

11.1. ASPECTOS LEGALES EN MÉXICO

La Ley General de Salud, se reformó en el 20 de agosto 2009 estableciendo que no se ejercitaría acción penal contra un consumidor o farmacodependiente que porte hasta 5 gramos de marihuana siempre y cuando sea para su consumo personal referidos en los Artículos 478 y 479 de dicha Ley.

El 19 de junio de 2017, por medio de una reforma a la Ley General de Salud y al Código Penal, se permitía el acceso al cannabis medicinal. Poco tiempo después fueron emitidos los lineamientos y algunas empresas obtuvieron licencias para comercializar productos con CBD. Sin embargo, estos fueron derogados bajo el argumento de que se necesitaba un reglamento sólido que armonizara con otros documentos jurídicos y que además se debía avisar a organismo internacionales sobre la nueva actividad económica en el país. (LEY GENERAL DE SALUD, 2021)

Tras varios amparos y prórrogas, la Secretaría de Salud y Cofepris acataron la orden de la Suprema Corte. Siendo así el 12 de enero de 2021 México emite el reglamento de la ley general de salud en materia de control sanitario para la producción, investigación y uso medicinal del cannabis y sus derivados farmacológicos. En dicho reglamento se abarcan los lineamientos para los fines desde producción primaria, investigación médica y farmacológica, así como, en el campo médico para la realización de diagnósticos, preventivos, terapéuticos, de rehabilitación y cuidados paliativos. La implementación y administración del Sistema a. (s.f.).

Alejandra Mondingo, S. S. (2019). Cannabis Intoxication in Small Animals Review . *SMvU*, 86-95.

- Archila, P. y. (2019). Cannabis Medicinal, Nuevos Paradigmas para la Salud y el Bienestar Animal. *Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, Capítulo Colombia*, 19.
- Archila, P., & Betancourt, J. y. (2018). Red de Cannabis Medicinal Veterinaria. Expodemedeweed 1,1. *Observatorio Colombiano de Investigación de Cannabis Medicinal*, 36-39.
- Bachhuber, M. S. (2014). Medical cannabis laws and opioidanalgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Internal Medicine*, 174, 1668-1673.doi:10.1001/jamainternmed.2014.4005.
- Baxter, J., & Baker, H. y. (2013). The use of cannabis for medical purposes. *Journal of Global Drug Policy and Practice* 7, 1-17.
- Belyea, D., Alhabshan, R., Del Río, A., Chadha, .., Lamba, T., & Golshani, C. y. (2016). Marijuana use among patients with glaucoma in a city with legalized medical marijuana use. *JAMA Ophthalmology* 134, 259-264 doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.5209.
- Betancourt, J., & Santiesteban, R. (2020). Perfiles Fitocannabinoides en Cannabis Medicinal Veterinario. ¿Qué es y porqué debe importar? *Remevet-Edición Especial Vetca I-2020*, 11-13.
- Bezanilla, A. (2019). Análisis legal del empleo de cannabinoides en los productos veterinarios de la Unión Europea. *REMEVET · EDICIÓN ESPECIAL · VETCANN COLOMBIA*, 14-18.
- Biswass, K., Foster, A., & Aung, T. y. (2009). Essential oil production: relationship with abundance of glandular trichomes in aerial Surface of plants. *Acta Physiol Plant.* 31, 13-19.
- Blake, D., Robson, P., Ho, M., & Jubb, R. y. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 45, 50-52.
- Bonini SA, P. M. (2018). Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Ethnopharmacol* 227, 300–315.

- Brotons, H. (2017). RÉGIMEN LEGAL DEL CANNABIS EN EL MUNDO. LA REGULACIÓN DEL CANNABIS EN EL CONTINENTE ASIÁTICO. ESPECIAL MENCIÓN AL AUTOCULTIVO III. *Soft Secrets España*.
- Casey, S., & Atwal, N. y. (2017). Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain* 158, 2452-2460.
- Catherine J. Lucas, P. G. (12 de julio de 2018). *La farmacocinética y la farmacodinámica de los cannabinoides*. Obtenido de The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids - Lucas - 2018 - British Journal of Clinical Pharmacology - Wiley Online Library
- Choo, E. B. (2014). The impact of state medicalmarijuana legislation on adolescent marijuana use. *Journal of Adolescent Health*, 55, 160-166.doi:10.1016/j.jadohealth.2014.02.018.
- Cifuentes, C., Velazquez, J., & Hoyos, L. (2020). Nuevas perspectivas terapéuticas del Síndrome de Chiari e Hidrocefalia con aceite de cannabis medicinal y el control de las crisis epilépticas de origen estructural.
- Covarrubias-Torres, N. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia en México*, 31(2), 49-58 Recuperado en 16 de enero de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es&tlng=es.
- Croteau, R. (1986). Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. *Phoenix: Oryx Press*, 81-133.
- De La Hoz, S. (2015). Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay [Internet].
- Dixon, W. (1899). La farmacología del cannabis indica. *Br. Medicina. J.* 1899 , Volumen 2, 1354-1357.
- Durán, M. (2005). Uso terapéutico de los cannabinoides . *Eguzkilore* 19139-149.
- Durkin, A. (2014). Legalization of marijuana for non-medical use: health, policy, socioeconomic, and nursingimplications. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* 52, 22-26, doi: 10.3928/02793695-20140721-03.

- Figueiredo, A., Barroso, J., & Pedro, L. y. (2008). Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components of essential oils. *Flav Fragr J* 23, 213-216.
- Fitzgerald, K., & Bronstein, A. y. (2013). Marijuana poisoning. Top Companion. *Anim Med* 28 (1), 8-12.
- Furtado, A. (2019). Cannabis de Uso Medicinal para el Tratamiento de Dolor Crónico de un Labrador Retriever con Osteoartrosis: Relato de Caso. *Cannabis Veterinaria, Capítulo Colombia*.
- Glas, J., Schimmel, B., Alba, J., Escobar, R., & Schuurink, R. y. (2012). Plant glandular trichomes as targets for breeding or engineering of resistance to herbivores. *Int. J. Mol Sci* 13, 17077-17103.
- Grucza, R. H.-R. (2015). A reexamination of medical marijuana policies in relation to suicide risk. *Drug and Alcohol Dependence*, 152, 68-72.
- Guevara, M., Márquez, S., Romanowicz, E., Hernández, J., & García, S. y. (2016). El peligro del consumo de ketamina. *Veterinaria Argentina Volumen XXXIII Nro 340*, 1-3.
- Harbone, J. y. (1984). Plant chemosystematics. *London: Academic Press*.
- Hasin, D. S. (2017). US adult illicit cannabis use, cannabis use disorder, and medical marijuana laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 74, 579-588. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0724.
- Herckenham, M., Lynn, A., Johnson, M., & Melvin, L. y. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in the rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci* 11, 563-583.
- Herckenham, M. ..., Lynn, A., Little, M., Johnson, M., Melvin, L., & de Costa, B. (1930). Arroz, cannabinoide KC localización del receptor en el cerebro. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1930 , 87, 1932-1936.
- Hillig, K., & Mahlberg, P. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am. J. Bot.* Vol. 91 Número 6, 966.
- Hwang, J. y. (2016). Minnesota Pharmacists and medical cannabis: a survey of knowledge, concerns, and interest prior to programa launch. *P&T* 41, 718-722.

- Jandhyala, B., & Malloy, K. y. (1978). Effects of acute administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on pulmonary hemodynamics on anesthetized dogs. *Eur J. Pharmacol* 38, 183-187.
- Jones, R. (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *The Journal of Clinical Pharmacology* 42, 58S-63S.
- Katona, I. y. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 35, 529-558.
- Landa, L. e. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. . *Veterinarni Medicina*. 61 (3) , 111 –122. DOI: 10.17221/8762-VETMED.
- Lauri-Jo Gamble, J. M. (23 de julio de 2018). *Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol Treatment in Osteoarthritic Dogs*. Obtenido de Frontiers de ciencias veterinarias : <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2018.00165/full>
- lebkowska-Wieruszewskaa B, S. F. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: an explorative study. *Res Vet Sci*; 123, 26-28.
- LEY GENERAL DE SALUD. (15 de 1 de 2021). Obtenido de http://www.hraev.salud.gob.mx/contenidos/Transparencia/Descargas/2020/Ley_General_de_Salud.pdf
- Lu, H. y. (2016). An Introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry* 79(7), 516-525.
- M., D. I. (2015). Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay. *Leiden University*. , Available from: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/33373>.
- Mahlberg, K. W. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am.J.Bot*, Vol 91 Número 6, 966.
- Mark-Anderson, D. H. (2013). Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcohol consumption. *Journal of Law and Economics*, 56, 333-369. doi:10.1086/668812.
- Martínez, G. (2013). Regulación Jurídica del . *Alegatos Número* 85, 989-1008.

- Mauro, C., Newswanger, P., J., S.-T., Mauro, P., & Carliner, H. y. (2017). Impact of medical marijuana laws on state-level marijuana use by age and gender, 2004-2013. *Prevention Science*, 1-10. doi:10.1007/s11121-017-0848-3.
- Mc Grath, S., Bartner, L., Rao, S., & Koga, L. y. (2018). A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc* 52, 34-38.
- Morello, G. ..., Imperatore, R. ..., Palomba, L. ..., Finelli, C. ..., Labruna, G. ..., Pasanisi, F. ..., ... Buono, L. .. (2016). La orexina-A reprime las neuronas POMC que indican la saciedad y contribuye a la obesidad mediante la estimulación de la señalización endocannabinoide. *Proc.Natl.Acad.Sci EE.UU. Vol 113*, 4759-4764.
- Morris, R., TenEyck, M., & Barnes, J. y. (2014). The effect of medical marijuana laws on crime: evidence from state panel data 1990-2006. *PLoS OE* 9, doi:10.1371/journal.pone.0092816.
- Namdar, D., Mazuz, M., Ion, A., & Kolta, H. (2018). Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in Cannabis sativa derived from inflorescence position along the stem and extraction methods. *Ind. Crops Prod., vol. 113*, 3.
- Ndong, C. ..., O'donnell, D. ..., Ahmad, S. ..., & Groblewski, T. (2011). Clonación y caracterización farmacológica de la receptor cannabinoide CB2 del perro. *EUR. J.Pharmacol* 669, 24-31.
- Notejane, M., Zunino, C., & Rodríguez, A. y. (2018). Derivados cannábicos para uso medicinal en niños, niñas y adolescentes: apores para un uso responsable y seguro. *SUPo*, <https://www.sup.org.uy/2018/05/02/cannabis>.
- Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., & Busardo, F. y. (2017). Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. . *Clin Chem Lab Med.*, pii: /j/ccim.ahead-of-print/ccim.
- Plancarte, R., Mansilla, A., & De los Reyes, V. y. (2018). Aplicaciones Terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gaceta Médica de México*.

- Pyne Michael E., L. N. (2019). Engineering Plant Secondary Metabolism in Microbial Systems. *Department of Biology, Centre for Applied Synthetic Biology, Centre for Structural and Functional Genomics, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada ORCID*, ID: 0000-0001-7511-115X (V.J.J.M.).
- REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO. (20 de 1 de 2021). Obtenido de https://www.dof.gob.mx/2021/SALUD/SALUD_120121.pdf?fbclid=IwAR0CYxA8W5hMAw-iyGatzAv1G7BXsDnawhjSdUvfjdYi20KTopA5OBh2-Bw
- Rosenberg, E., & Patra, P. y. (2016). Therapeutic effects of cannabionoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav* 70 (PtB), 319-327.
- Samanta, D. (2019). Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 96, 24-29.
- Sampaio, E., Silva, G., & Friolai, M. y. (2019). Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciencia Rural* 49, doi: e20180995.
- Santaella-Tenorio, J. M. (2017). USTraffic fatalities, 1985-2014, and their relationship to medical marijuana laws. *American Journal of Public Health*,107, 336-342. doi:10.2105/AJPH.2016.303577.
- Sevigny, E. P. (2014). The effects of medical marijuana laws on potency. *InternationalJournal of Drug Policy*, 25, 308-319. doi:10.1016/j.drugpo.2014.01.003.
- Shi, Y. (2017). Medical marijuana policies and hospitalizations related to marijuana and opioid pain reliever. *Drugand Alcohol Dependence*, 173, 144-150. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.01.006.
- Silver, R. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals*, 9, 686; doi:10.3390/ani9090686, 1-15.
- Sosa, S., Lingold, A., Greno, O., Shild, C., Capelli, A., Crosignani, N., & García y Santos, C. (2017, 340-341). Estudio de la farmacocinética y farmacodinamia del delta-0-tetrahydrocannabinol (THC) en sangre y saliva de perros (cannis familiares). *Jornadas Técnicas Veterinarias X*, Montevideo, Uruguay.

- Staquet, M., & Gantt, C. y. (1978). Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 23, 397-401.
- Sznitman, S. y. (2015). Public opinion and medical cannabis policies: examining the role of underlying beliefs and national medical cannabis policies. *Harm Reduction Journal* 12, 45 doi:10.1186/s12954-015-0082-x.
- Tissier, A., Morgan, J., & Dudareva, N. (2017). Plant Volátiles: going "in" but not "out" of trichome cavities. *Trends Plant Sci* 22, 930-938.
- Tschirsch, A. (1930). Handbuch der Pharmacognosie. *Leipzig: Chn-Herm Tauchnitz.*
- Turner, S., Williams, C., & Iversen L. and Whalley, B. (2017). Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Phytocannabinoids*, vol. 103, no. 6, 61-101.
- Wang, G., & Roosevelt, G. y. (2013). Pediatric marijuana exposures in a medical marijuana state. *JAMAPediatrics*, 167, 630-633. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.140.
- Whiting, P. y. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313, 2456-2473.

de Trazabilidad estará a cargo de la COFEPRIS. Por lo que será esta es la encargada de registrar a todos los profesionales interesados en obtener el código de barras para los recetarios especiales de prescripción de medicamentos de Cannabis. Las droguerías, farmacias o boticas autorizadas para suministrar al público medicamentos de Cannabis, deberán contar con un registro de los pacientes, acorde a las disposiciones jurídicas aplicables en materia de protección de datos personales. (REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO, 2021)

11.1.1. ARTICULOS RELEVANTES

LEY GENERAL DE SALUD

Artículo 28 Bis.- Los profesionales que podrán prescribir medicamentos son:

1. Médicos;
2. Médicos Homeópatas;

3. Cirujanos Dentistas;
4. Médicos Veterinarios en el área de su competencia, y
5. Licenciados en Enfermería, quienes podrán prescribir aquellos medicamentos del Compendio Nacional de Insumos para la Salud que determine la Secretaría de Salud.

Los profesionales a que se refiere el presente artículo deberán contar con cédula profesional expedida por las autoridades educativas competentes. Los pasantes en servicio social, de cualquiera de las carreras antes mencionadas y los enfermeros podrán prescribir ajustándose a las especificaciones que determine la Secretaría.

Artículo 221.- Para los efectos de esta Ley, se entiende por:

- I. Medicamentos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Fracción reformada DOF 14-06-1991
- II. Fármaco: Toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento; Fracción reformada DOF 07-05-1997
- III. Materia prima: sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos;
- IV. Aditivo: toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de

alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad, y

- V. Materiales: los insumos necesarios para el envase y empaque de los medicamentos.

Artículo 224.- Los medicamentos se clasifican: A. Por su forma de preparación en:

- I. Magistrales: Cuando sean preparados conforme a la fórmula prescrita por un médico,
- II. Oficinales: Cuando la preparación se realice de acuerdo a las reglas de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, y
- III. Especialidades farmacéuticas: Cuando sean preparados con fórmulas autorizadas por la Secretaría de Salud, en establecimientos de la industria químico-farmacéutica.

Por su naturaleza:

- I. Alopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas, y se encuentre registrado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos para medicamentos alopáticos,
- II. Homeopáticos: Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio y que sea elaborado de acuerdo con los procedimientos de fabricación descritos en la Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, en las de otros países u otras fuentes de información científica nacional e internacional, y
- III. Herbolarios: Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya

eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional (LEY GENERAL DE SALUD, 2021)

REGLAMENTO EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO PARA LA PRODUCCIÓN, INVESTIGACIÓN Y USO MEDICINAL DE LA CANNABIS Y SUS DERIVADOS FARMACOLÓGICOS

ARTÍCULO 2. Las acciones reguladas por este Reglamento son aquellas que tengan los fines siguientes:

- I. Producción: Las destinadas a la producción primaria de la cannabis para: a) Abastecer la producción Industrial; b) Generar Materia Prima para realizar Investigación; c) Generar Materia Prima para realizar Investigación farmacológica; d) Generar Materia Prima para realizar Investigación agronómica, o e) Producir semilla.
- II. Investigación: Las destinadas a la investigación para la salud, en términos del artículo 3 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud;
- III. Investigación farmacológica: Las destinadas a las actividades científicas tendentes al estudio de Medicamentos para uso humano, en términos del Título Tercero, Capítulo II del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud;
- IV. Investigación agronómica: Las destinadas a las actividades científicas para el desarrollo de tecnologías de producción primaria de cannabis, incluyendo la evaluación y desarrollo de variedades, el manejo del cultivo y las características de cannabis;
- V. Industrial: Las destinadas a la producción de complejos moleculares, derivados farmacológicos y Medicamentos, y
- VI. Médico: Las que se realicen con propósitos de diagnóstico, preventivos, terapéuticos, de rehabilitación y para cuidados paliativos.

ARTÍCULO 50. Para los fines regulados en el presente Reglamento, podrán importarse:

- I. Materia prima;
- II. Complejos moleculares;
- III. Derivados farmacológicos, o
- IV. Medicamentos.

ARTÍCULO 29. Únicamente podrán prescribir Medicamentos, los profesionales que a continuación se mencionan, siempre que tengan cédula profesional expedida por las autoridades educativas competentes:

- I. Médicos;
- II. Homeópatas, y
- III. Cirujanos dentistas, para casos odontológicos.

ARTÍCULO 30. Los profesionales interesados en obtener el código de barras para los recetarios especiales de prescripción de Medicamentos, presentarán solicitud en el formato que al efecto autorice la COFEPRIS, misma que será respondida en un plazo de cinco días hábiles, acompañada de la siguiente documentación:

- I. Copia certificada de la cédula profesional, que los acredite como profesionales en alguna de las ramas a que se refiere el artículo anterior;
- II. Copia de identificación oficial, y
- III. Escrito en original y dos copias, en papel membretado y firmado por el director de la institución, cuando se trate de instituciones hospitalarias, en el cual se especifique la designación de los profesionales responsables de la prescripción. La COFEPRIS o las autoridades sanitarias estatales registrarán al profesional solicitante y le asignarán una cantidad determinada de claves en un código de barras, en un plazo de cinco días hábiles cuando se trate de la primera solicitud y de un día en las subsecuentes. En este último caso sólo se presentará la solicitud.

ARTÍCULO 33. Las droguerías, farmacias o boticas autorizadas para suministrar al público Medicamentos deberán contar con un registro de los pacientes, acorde a la

normatividad aplicable a protección de datos personales el cual deberá contener los siguientes datos:

- I. El nombre, edad, sexo, domicilio convencional o fiscal, el diagnóstico del paciente y la Clave Única de Registro de Población;
- II. El nombre, domicilio fiscal, número de cédula profesional y especialidad, Registro Federal de Contribuyentes, y
- III. La fecha de prescripción.

ARTÍCULO 34. La posesión de Medicamentos se acreditará, cuando así lo requieran las autoridades correspondientes, con la copia de la receta especial que contenga el código de barras y la firma autógrafa del profesional que la extiende o con la factura correspondiente.

ARTÍCULO 40. La fabricación de complejos moleculares, derivados farmacológicos o Medicamentos, de uso veterinario, se sujetará al control que determinen coordinadamente la COFEPRIS y las otras dependencias del Ejecutivo Federal conforme a lo establecido en el artículo 1 del presente Reglamento.

ARTÍCULO 41. Los productores que regularmente necesitan materias primas complejos moleculares, derivados farmacológicos o Medicamentos, comunicarán mediante aviso a la COFEPRIS, durante los meses de enero a mayo, una previsión de las cantidades que demandarán durante el año siguiente. Asimismo, la COFEPRIS utilizará esta información para reportarla a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes a través del Sistema Internacional de Previsiones de Estupefacientes.

ARTÍCULO 42. Los Medicamentos, no podrán presentarse en forma de muestra médica u original de obsequio.

ARTÍCULO 45. El uso de cannabis en medicamentos homeopáticos sólo se permitirá cuando se presenten diluidas y dinamizadas.

ARTÍCULO 46. En la formulación de un remedio herbolario no podrán incluirse cannabis de origen natural o sintético.

ARTÍCULO 86. Para efectos del artículo 310 de la Ley, sólo se autorizará la publicidad de Medicamentos que contengan derivados farmacológicos de la

cannabis, que esté dirigida a profesionales de la salud, por lo que queda prohibido realizar promoción y publicidad dirigida a la población en general.

ARTÍCULO 87. La publicidad deberá circunscribirse a las bases aprobadas por la Secretaría en el registro sanitario de los Medicamentos que contengan derivados farmacológicos de la cannabis (REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO, 2021)

12. CONCLUSIONES

La Cannabis Medicinal es un gran aliado para el tratamiento de muchas patologías desde tiempos milenarios y en diferentes culturas, aunque el principal problema siempre se ha relacionado con los fines recreativos en términos de abuso porque de esa manera la tipificaron como una simple droga psicotrópica y comienza el rechazo de la sociedad para visualizarla en términos de sus propiedades medicinales.

Sin embargo, el descubrimiento del denominado sistema endocannabinoide es un gran avance para la salud y el bienestar tanto de seres humanos como animales, y para estos últimos se cuenta hoy en día con evidencia científica y concluyente sobre las amplias posibilidades que los receptores para aprovechar sus posibilidades terapéuticas en pacientes animales, por esto es importante que los médicos veterinarios traten de brindar Cannabis Medicinal para garantizar el derecho a la salud y bienestar animal; aún más cuando los propietarios no cuentan con los recursos económicos suficientes para aplicar los tratamientos comerciales que generalmente son muy costosos.

En ese sentido, se concluye que los estudios realizados en torno al uso del cannabis medicinal son de gran importancia para la academia y los centros de investigación ya que les permite aperturar sus currículos al estudio del sistema endocannabinoide en la medicina veterinaria; y destinar inversión para el desarrollo e investigación en este campo, permitiendo una mejor evolución en el estudio científico de las propiedades terapéuticas de dichas plantas en mascotas o animales de compañía.

De igual manera; estudios como el presente son importantes para brindar educación e información en torno al cannabis a la comunidad de profesionales veterinarios, ayudando a desmitificar su uso como medicamento entre los profesionales de veterinaria.

Además, a través de este estudio de corte teórico-interpretativo se logró determinar que existen muchos componentes bioquímicos en el cannabis que

poseen valor medicinal destacando el compuesto conocido como Tetrahidrocannabinol o THC, así como los de mayor interés denominados fitocannabinoides, que se encuentran principalmente en la planta Cannabis sativa L. Pero hay que cuidar la aplicación de estos compuestos porque el THC proporciona cualidades psicotrópicas, por lo que en muchos países se cataloga como una sustancia de control y puede generarse problemas de orden legal.

Las aplicaciones de cannabis en animales se han determinado a través de una serie importante de ensayos clínicos controlados demostrando grandes beneficios para patologías como la epilepsia, sustitución de anestesia por sus efectos sedantes y analgésicos, artritis, hemodinámica pulmonar y de la función cardiovascular. De allí que se obtuviese cierto reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reclasificando el Cannabis Medicinal y específicamente, la Red de Cannabis Medicinal Veterinaria en Colombia lo ha clasificado también como apto para pacientes veterinarios. Generalmente se utiliza en Aceites de uso Oral o en la mucosa de la cavidad oral, alcoholes para nebulización, pomadas y lociones de uso tópico.

Sin embargo, es importante revisar que cada uno de estos productos deben contar con licencias de producción y fabricación, además de los sellos de las autoridades competentes para su venta y distribución, así como el origen de los extractos, dosificación en miligramos y en que materiales se usan como vehículo. Porque aunque en la revisión de diferentes marcos regulatorios, se evidencia que en más de 40 países en el mundo han regulado algunos de los usos del cannabis (fines medicinales; científicos o uso adulto); cada país incorpora términos particulares y por ello, existe un sistema de regulación con modelos heterogéneos, en consonancia con la agenda pública de cada Estado; pero básicamente están orientadas dichas diferencias en relación a la concentración de Tetrahidrocannabinol (THC) y sus isómeros.

En ese sentido, en México se han realizado una serie de acciones para regularizar el uso medicinal de la maihuana a través del Senado logrando que se aprobara la legalización para el uso medicinal y recreativo de la marihuana, cuyo

uso para estos fines estará legislado con la nueva Ley Federal para la Regulación del Cánnabis y actualmente se ha aprobado su legalización en los términos de posesión y hasta en el cultivo, pero esto aún es un terreno que requiere explorarse, mientras que a nivel de medicina Veterinaria, en este país es menester lograr desmitificar en la sociedad mexicana esa visión de catalogarla como una simple droga para así dar paso a nuevos estudios que puedan aportar también resultados científicos y avances importantes.

Particularmente, en esta investigación se lograron aclarar una serie de mitos que aún a pesar del conocimiento transmitido durante el proceso de formación profesional persisten, permitiendo evolucionar en la selección de tratamientos alternativos para los futuros pacientes que pueda atender al culminar la carrera de veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Archila, P. y. (2019). Cannabis Medicinal, Nuevos Paradigmas para la Salud y el Bienestar Animal. *Red de Cannabis Medicinal Veterinaria, Capítulo Colombia*, 19.
- Archila, P., & Betancourt, J. y. (2018). Red de Cannabis Medicinal Veterinaria. *Expodemedeweed 1,1. Observatorio Colombiano de Investigación de Cannabis Medicinal*, 36-39.
- Bachhuber, M. S. (2014). Medical cannabis laws and opioidanalgesic overdose mortality in the United States, 1999-2010. *JAMA Internal Medicine*, 174, 1668-1673.doi:10.1001/jamainternmed.2014.4005.

- Baxter, J., & Baker, H. y. (2013). The use of cannabis for medical purposes. *Journal of Global Drug Policy and Practice* 7, 1-17.
- Belyea, D., Alhabshan, R., Del Río, A., Chadha, .., Lamba, T., & Golshani, C. y. (2016). Marijuana use among patients with glaucoma in a city with legalized medical marijuana use. *JAMA Ophthalmology* 134, 259-264 doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.5209.
- Betancourt, J., & Santiesteban, R. (2020). Perfiles Fitocannabinoides en Cannabis Medicinal Veterinario. ¿Qué es y porqué debe importar? *Remevet-Edición Especial Vetca I-2020*, 11-13.
- Bezanilla, A. (2019). Análisis legal del empleo de cannabinoides en los productos veterinarios de la Unión Europea. *REMEVET · EDICIÓN ESPECIAL · VETCANN COLOMBIA*, 14-18.
- Biswass, K., Foster, A., & Aung, T. y. (2009). Essential oil production: relationship with abundance of glandular trichomes in aerial Surface of plants. *Acta Physiol Plant.* 31, 13-19.
- Blake, D., Robson, P., Ho, M., & Jubb, R. y. (2006). Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 45, 50-52.
- Bonini SA, P. M. (2018). Cannabis sativa: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. *Ethnopharmacol* 227, 300–315.
- Brotons, H. (2017). RÉGIMEN LEGAL DEL CANNABIS EN EL MUNDO. LA REGULACIÓN DEL CANNABIS EN EL CONTINENTE ASIÁTICO. ESPECIAL MENCIÓN AL AUTOCULTIVO III. *Soft Secrets España*.
- Casey, S., & Atwal, N. y. (2017). Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain* 158, 2452-2460.
- Choo, E. B. (2014). The impact of state medicalmarijuana legislation on adolescent marijuana use. *Journal of Adolescent Health*, 55, 160-166.doi:10.1016/j.jadohealth.2014.02.018.

- Cifuentes, C., Velazquez, J., & Hoyos, L. (2020). Nuevas perspectivas terapéuticas del Síndrome de Chiari e Hidrocefalia con aceite de cannabis medicinal y el control de las crisis epilépticas de origen estructural.
- Covarrubias-Torres, N. (2019). Uso medicinal de la Marihuana. *Anestesia en México*, 31(2), 49-58 Recuperado en 16 de enero de 2021, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712019000200049&lng=es&tlng=es.
- Croteau, R. (1986). Biochemistry of monoterpenes and sesquiterpenes of the essential oils. *Phoenix: Oryx Press*, 81-133.
- De La Hoz, S. (2015). Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay [Internet].
- Dixon, W. (1899). La farmacología del cannabis indica. *Br. Medicina. J. 1899* , Volumen 2, 1354-1357.
- Durán, M. (2005). Uso terapéutico de los cannabinoides . *Eguzkilore* 19139-149.
- Durkin, A. (2014). Legalization of marijuana for non-medical use: health, policy, socioeconomic, and nursing implications. *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services* 52, 22-26, doi: 10.3928/02793695-20140721-03.
- Figueiredo, A., Barroso, J., & Pedro, L. y. (2008). Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components of essential oils. *Flav Fragr J* 23, 213-216.
- Fitzgerald, K., & Bronstein, A. y. (2013). Marijuana poisoning. Top Companion. *Anim Med* 28 (1), 8-12.
- Furtado, A. (2019). Cannabis de Uso Medicinal para el Tratamiento de Dolor Crónico de un Labrador Retriever con Osteoartritis: Relato de Caso. *Cannabis Veterinaria, Capítulo Colombia*.
- Glas, J., Schimmel, B., Alba, J., Escobar, R., & Schuurink, R. y. (2012). Plant glandular trichomes as targets for breeding or engineering of resistance to herbivores. *Int. J. Mol Sci* 13, 17077-17103.
- Grucza, R. H.-R. (2015). A reexamination of medical marijuana policies in relation to suicide risk. *Drug and Alcohol Dependence*, 152, 68-72.

- Guevara, M., Márquez, S., Romanowicz, E., Hernández, J., & García, S. y. (2016). El peligro del consumo de ketamina. *Veterinaria Argentina Volumen XXXIII Nro 340*, 1-3.
- Harbone, J. y. (1984). Plant chemosystematics. *London: Academic Press*.
- Hasin, D. S. (2017). US adult illicit cannabis use, cannabis use disorder, and medical marijuana laws: 1991-1992 to 2012-2013. *JAMA Psychiatry*, 74, 579-588. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0724.
- Herckenham, M., Lynn, A., Johnson, M., & Melvin, L. y. (1991). Characterization and localization of cannabinoid receptors in the rat brain: A quantitative in vitro autoradiographic study. *J. Neurosci* 11, 563-583.
- Herckenham, M. ., Lynn, A., Little, M., Johnson, M., Melvin, L., & de Costa, B. (1930). Arroz, cannabinoide KC localización del receptor en el cerebro. . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1930 , 87, 1932-1936.
- Hillig, K., & Mahlberg, P. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am. J. Bot. Vol. 91 Número 6*, 966.
- Hwang, J. y. (2016). Minnesota Pharmacists and medical cannabis: a survey of knowledge, concerns, and interest prior to programa launch. *P&T* 41, 718-722.
- Jandhyala, B., & Malloy, K. y. (1978). Effects of acute administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on pulmonary hemodynamics on anesthetized dogs. *Eur J. Pharmacol* 38, 183-187.
- Jones, R. (2002). Cardiovascular system effects of marijuana. *The Journal of Clinical Pharmacology* 42, 58S-63S.
- Katona, I. y. (2012). Multiple functions of endocannabinoid signaling in the brain. *Annu Rev Neurosci* 35, 529-558.
- Landa, L. e. (2016). The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. . *Veterinarni Medicina*. 61 (3) , 111 –122. DOI: 10.17221/8762-VETMED.
- lebkowska-Wieruszewska B, S. F. (2019). Pharmacokinetics of Bedrocan cannabis oil extract, in fasting and fed dogs: an explorative study. *Res Vet Sci*; 123, 26-28.

- LEY GENERAL DE SALUD. (15 de 1 de 2021). Obtenido de http://www.hraev.salud.gob.mx/contenidos/Transparencia/Descargas/2020/Ley_General_de_Salud.pdf
- Lu, H. y. (2016). An Introduction to the endogenous cannabinoid system. *Biol. Psychiatry* 79(7), 516-525.
- M., D. I. (2015). Latin America's New Discourse towards Drug Policies: The Role of Cannabis Legalization in Uruguay. *Leiden University*. , Available from: <https://openaccess.leidenuniv.nl/handle/1887/33373>.
- Mahlberg, K. W. (2004). A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am.J.Bot*, Vol 91 Número 6, 966.
- Mark-Anderson, D. H. (2013). Medical marijuana laws, traffic fatalities, and alcoholconsumption. *Journal of Law and Economics*, 56, 333-369. doi:10.1086/668812.
- Martínez, G. (2013). Regulación Jurídica del . *Alegatos Número 85*, 989-1008.
- Mauro, C., Newswanger, P., J., S.-T., Mauro, P., & Carliner, H. y. (2017). Impact of medical marijuana laws on state-level marijuana use by age and gender, 2004-2013. *Prevention Science*, 1-10. doi:10.1007/s11121-017-0848-3.
- Mc Grath, S., Bartner, L., Rao, S., & Koga, L. y. (2018). A report of adverse effects associated with the administration of cannabidiol in healthy dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc* 52, 34-38.
- Morello, G. ..., Imperatore, R. ..., Palomba, L. ..., Finelli, C. ..., Labruna, G. ..., Pasanisi, F. ..., . . . Buono, L. .. (2016). La orexina-A reprime las neuronas POMC que indican la saciedad y contribuye a la obesidad mediante la estimulación de la señalización endocannabinoide. *Proc.Natl.Acad.Sci EE.UU*. Vol 113, 4759-4764.
- Morris, R., TenEyck, M., & Barnes, J. y. (2014). The effect of medical marijuana laws on crime: evidence from state panel data 1990-2006. *PLoS OE* 9, doi:10.1371/journal.pone.0092816.
- Namdar, D., Mazuz, M., Ion, A., & Kolta, H. (2018). Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in Cannabis sativa derived from inflorescence

- position along the stem and extraction methods. *Ind. Crops Prod.*, vol. 113, 3.
- Ndong, C. ..., O'donnell, D. ..., Ahmad, S. ..., & Groblewski, T. (2011). Clonación y caracterización farmacológica de la receptor cannabinoide CB2 del perro. *EUR. J.Pharmacol* 669, 24-31.
- Notejane, M., Zunino, C., & Rodríguez, A. y. (2018). Derivados cannábicos para uso medicinal en niños, niñas y adolescentes: apores para un uso responsable y seguro. *SUPo*, <https://www.sup.org.uy/2018/05/02/cannabis>.
- Pacifici, R., Marchei, E., Salvatore, F., Guandalini, L., & Busardo, F. y. (2017). Evaluation of cannabinoids concentration and stability in standardized preparations of cannabis tea and cannabis oil by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. . *Clin Chem Lab Med.*, pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm.
- Plancarte, R., Mansilla, A., & De los Reyes, V. y. (2018). Aplicaciones Terapéuticas por acción de los cannabinoides. *Gaceta Médica de México*.
- Pyne Michael E., L. N. (2019). Engineering Plant Secondary Metabolism in Microbial Systems. *Department of Biology, Centre for Applied Synthetic Biology, Centre for Structural and Functional Genomics, Concordia University, Montreal, Quebec, Canada ORCID*, ID: 0000-0001-7511-115X (V.J.J.M.).
- REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE CONTROL SANITARIO.** (20 de 1 de 2021). Obtenido de https://www.dof.gob.mx/2021/SALUD/SALUD_120121.pdf?fbclid=IwAR0CYxAS8W5hMAw-iyGatzAv1G7BXsDnawhjSdUvfjdYi20KTopA5OBh2-Bw
- Rosenberg, E., & Patra, P. y. (2016). Therapeutic effects of cannabionoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav* 70 (PtB), 319-327.
- Samanta, D. (2019). Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr. Neurol.* 96, 24-29.
- Sampaio, E., Silva, G., & Friolai, M. y. (2019). Perspectives in veterinary medicine on the use of cannabinoids as complementary palliative therapy for pain in cancer patients. *Ciencia Rural* 49, doi: e20180995.

- Santaella-Tenorio, J. M. (2017). U.S. traffic fatalities, 1985-2014, and their relationship to medical marijuana laws. *American Journal of Public Health*, 107, 336-342. doi:10.2105/AJPH.2016.303577.
- Sevigny, E. P. (2014). The effects of medical marijuana laws on potency. *International Journal of Drug Policy*, 25, 308-319. doi:10.1016/j.drugpo.2014.01.003.
- Shi, Y. (2017). Medical marijuana policies and hospitalizations related to marijuana and opioid pain reliever. *Drug and Alcohol Dependence*, 173, 144-150. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.01.006.
- Silver, R. (2019). The Endocannabinoid System of Animals. *Animals*, 9, 686; doi:10.3390/ani9090686, 1-15.
- Sosa, S., Lingold, A., Greno, O., Shild, C., Capelli, A., Crosignani, N., & García y Santos, C. (2017, 340-341). Estudio de la farmacocinética y farmacodinamia del delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) en sangre y saliva de perros (*Canis familiaris*). *Jornadas Técnicas Veterinarias X*, Montevideo, Uruguay.
- Staquet, M., & Gant, C. y. (1978). Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther.* 23, 397-401.
- Sznitman, S. y. (2015). Public opinion and medical cannabis policies: examining the role of underlying beliefs and national medical cannabis policies. *Harm Reduction Journal* 12, 45 doi:10.1186/s12954-015-0082-x.
- Tissier, A., Morgan, J., & Dudareva, N. (2017). Plant Volatiles: going "in" but not "out" of trichome cavities. *Trends Plant Sci* 22, 930-938.
- Tschirsch, A. (1930). Handbuch der Pharmacognosie. *Leipzig: Chn-Herm Tauchnitz*.
- Turner, S., Williams, C., & Iversen L. and Whalley, B. (2017). Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. *Phytocannabinoids*, vol. 103, no. 6, 61-101.
- Wang, G., & Roosevelt, G. y. (2013). Pediatric marijuana exposures in a medical marijuana state. *JAMA Pediatrics*, 167, 630-633. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.140.
- Whiting, P. y. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 313, 2456-2473.

