



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“CANNABIS EN MEDICINA VETERINARIA PARA *CANIS LUPUS FAMILIARIS*”

PRESENTA:

MA. ELIZABETH PÉREZ ESQUIVEL

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESORA:

MVZ. ESP. NORMA AVILES TORRES

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO. DICIEMBRE DE 2022



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLÁS DE HIDALGO**



**FACULTAD DE MEDICINA
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**“CANNABIS EN MEDICINA VETERINARIA PARA
CANIS LUPUS FAMILIARIS”**

MA. ELIZABETH PÉREZ ESQUIVEL

TESINA

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

MORELIA, MICHOACÁN, MÉXICO. DICIEMBRE DE 2022

Índice	
Resumen.....	1
Abstract	2
1. Introducción	3
2. Perspectiva histórica de la Cannabis	5
3. Aspectos legales de la Cannabis en México	6
4. Composición química de la planta del Cannabis	9
5. Sistema endocannabinoide	12
6. Receptores cannabinoides	20
6.1 Los receptores CB-1.....	20
6.2 Los receptores CB-2.....	20
6.3 Los otros receptores cannabinoides	22
7. Farmacología del Cannabis y los cannabinoides	24
8. Antecedentes sobre el uso de Cannabis en medicina.....	28
9. Efecto terapéutico de los Cannabinoides en medicina veterinaria	31
9.1 Usos terapéuticos de la Cannabis medicinal en la medicina veterinaria para el perro	33
9.2 Recomendaciones de administración de la Cannabis medicinal en medicina veterinaria para perro.....	35
9.3 Recomendaciones de dosis de la Cannabis medicinal en medicina veterinaria para perro	36
9.3.1 Ejercicio cálculo de dosis:.....	36
10 Conclusiones.....	37
Bibliografía	39

Resumen

La utilización de la Cannabis en medicina veterinaria, ha ido incrementando con el paso del tiempo, dicho incremento debido a las capacidades y ventajas que tiene. En el presente trabajo se lleva a cabo una recopilación de información que comprende desde la perspectiva histórica de la Cannabis, hasta los efectos terapéuticos de sus componentes dentro de medicina veterinaria. Se abordan así mismo los aspectos legales que denotan la introducción de la Cannabis en un sistema cada vez más regulado por las autoridades pertinentes a nivel global. Así como la propia composición química de la planta, mostrando también las bases científicas que permiten su uso enfocado para un fin ético aprovechable en pacientes animales.

Una sección importante del documento actual, es sin duda, el Sistema Endocannabinoide (SEC). Donde a su vez se explora el tema de los receptores cannabinoides a través de la información disponible actualmente, y que permite comprender la parte farmacológica para darle un uso terapéutico adecuado dentro de la medicina cannabinoide.

Mencionando aquí pues al Cannabis medicinal, como un aliado desde tiempos remotos en patologías humanas y animales, y resaltando que el descubrimiento del SEC, ha sido clave para aspirar a ser una industria que genere salud desde una perspectiva ética y científica para el médico veterinario zootecnista (MVZ).

Palabras clave:

Sistema Endocannabinoide (SEC), Cannabinoides, Regulación Legal de la Cannabis, Farmacología del Cannabis, Cannabis medicinal.

Abstract

The use of Cannabis in veterinary medicine has been increasing across the time, this increase due to the capabilities and advantages it has. In the present work, a compilation of information is carried out that includes from the historical perspective of Cannabis, to the therapeutic effects of its components within veterinary medicine. Likewise, the legal aspects that denote the introduction of Cannabis in a system increasingly regulated by the relevant authorities at a global level are addressed. As well as the chemical composition of the plant itself, also showing the scientific bases that allow its focused use for an ethical purpose that can be used in animal patients.

An important section of the current document is undoubtedly the Endocannabinoid System (ECS). Where, in turn, the topic of cannabinoid receptors is explored through the information currently available, and that allows us to understand the pharmacological part to give it an adequate therapeutic use within cannabinoid medicine.

Mentioning here, then, medicinal Cannabis, as an ally since ancient times in human and animal pathologies, and highlighting that the discovery of the ECS has been key to aspiring to be an industry that generates health from an ethical and scientific perspective for the zootechnical veterinarian.

1. Introducción

Es probable que al momento de leer o escuchar hablar de Cannabis medicinal sean muchas las preguntas que se suscitan y los prejuicios que responden más a las consecuencias del prohibicionismo que a la evidencia científica de sus efectos terapéuticos. Ante esas primeras impresiones suele pasarse por alto que la humanidad desde sus inicios ha encontrado en la naturaleza, de forma accidental o deliberada, sustancias que producen cambios químicos o físicos en el organismo, modificando así sus percepciones, emociones y comportamientos. De este modo, desde la antigüedad la Cannabis ha sido utilizada con múltiples fines, registrándose sus usos desde hace más de 5 000 años en diferentes civilizaciones; otorgándosele múltiples usos desde religiosos, analgésicos, anestésicos, recreativos e incluso textiles; pasando a lo largo de la historia por diferentes etapas, desde su venta libre, la prohibición por presiones políticas y sociales, su tolerancia y recientemente, su despenalización para uso lúdico y medicinal en ciertos países.

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

Es a partir de finales de 1990 cuando las investigaciones científicas empiezan a esclarecer las interacciones del Cannabis o sus derivados con el organismo humano, siendo el descubrimiento con un alto grado de importancia el de la presencia de un sistema cannabinoide. Desde estos primeros avances han pasado años de investigación y el potencial terapéutico de la Cannabis cada vez se posiciona como

una realidad palpable, puesto que la aplicación de diversos tratamientos en variados signos y patologías dan resultados positivos en su uso.

Derivado de lo anterior se plantea un estudio de tipo documental descriptivo con la finalidad de conocer, comprender y entender conceptos acerca de la Cannabis para condiciones médicas en *canis lupus familiaris* (perro). Este documento se estructura en una serie de secciones: Perspectiva histórica de la Cannabis; aspectos legales en México y el mundo de la cannabis; composición química de la planta Cannabis; sistema endocannabinoide; receptores cannabinoides; farmacología del cannabis y los cannabinoides; Antecedentes sobre el uso de Cannabis en medicina y Efecto terapéutico de los cannabinoides en medicina veterinaria. Finalmente se presentan las conclusiones y referencias bibliográficas.

2. Perspectiva histórica de la Cannabis

Este apartado resalta en su importancia, ya que se adentra a la historia desde muchos siglos atrás sobre la Cannabis, para evidenciar que esta ha formado parte del pasado de la humanidad, y así poder entender su uso en la actualidad y la importancia de conocer sus efectos tanto positivos como negativos para su correcto empleo a futuro. Para poder llegar a esos objetivos será importante reconocer como se utilizaba medicamente e industrialmente la Cannabis y sus derivados a lo largo de los años, uso que incluso recaía formando parte de farmacopeas, aliviando males y obteniéndose del cáñamo un sinfín de productos. Resaltar que era utilizada de todas las maneras posibles y resultaba muy útil. Hoy parece inverosímil, que en el pasado no se penalizara, salvo que se cometiera algún delito estando bajo los efectos de la misma, y lo que se castigaba era el delito, no el uso, lo que pareciera indicar, el cómo, en lugar de avanzar, se ha retrocedido, ya que al comenzar con las prohibiciones, los avances médicos, la industrialización e incluso la evolución de la misma planta se han interrumpido u orillado a aquellos que han encontrado en la Cannabis grandes beneficios, lo hagan desde el miedo, la incertidumbre y la ilegalidad.

La marihuana y sus derivados, por ejemplo el hachís, son de las sustancias psicoactivas más empleadas. Su uso ha variado dependiendo de la cultura que lo utilizó, o lo sigue utilizando, que va de la producción de cuerdas hasta el uso medicinal o adictivo. El empleo del cáñamo para la elaboración de prendas de vestir, cuerdas y papel, y para hacer aceites y alimentos tiene más de 5.000 años; así lo constatan vestigios de tela hecha de fibras de Cannabis encontrados en China y Turkestán (Clarke y Merlin, 2013). Se sabe, por la evidencia de vasijas halladas en Taiwán, que la utilización del cáñamo de la marihuana se inició en el antiguo período de alfarería (Garraty, 2011). A la par del uso de las fibras de cáñamo, comenzó el interés médico por *C. sativa* (Adams y Martin, 1996), desde la medicina tradicional del este hasta nuestros días. La aplicación del Cannabis medicinal se puede observar en códigos de la antigua China.

3. Aspectos legales de la Cannabis en México

La primera parte en la que se abordó la perspectiva histórica de la Cannabis ha revelado un hecho sumamente importante y este es el de la relación del hombre con la Cannabis que se sitúa desde tiempos muy remotos. La historia de esa relación ha sido variable, ya que, a unos períodos de permisión, han seguido otros de represión, luego de libertad, y posteriormente a la época actual, en la que se ha dado partida a dura de prohibición. No obstante que la Cannabis es parte en todo el mundo de la cultura popular, industrial y medicinal de una u otra manera desde hace milenios, para muchos sectores de la sociedad la palabra Cannabis hoy en día es sinónimo de: sangre, violencia, corrupción, mercado negro, pérdida de vidas inocentes, crimen organizado, pero también hay quienes consideran que es mejor regular que prohibir, en el senado de la república mexicana se han dado algunos pasos en beneficio de la regularización, pasos que vienen a ser ejemplificados desde el ámbito internacional con países que ya han hecho avances desde lo legal como lo son Canadá, Estados Unidos, Holanda, Uruguay y Alemania.

En México, la legislación para las drogas se encuentra establecida en la Ley General de Salud (1984), junto con el Código Penal Federal Mexicano. Aquí se establece que se prohíbe 'la siembra, cultivo, cosecha, elaboración, preparación, acondicionamiento, adquisición, posesión, comercio, transporte en cualquier forma, prescripción médica, suministro, empleo, uso, consumo y, en general, todo acto relacionado con estupefacientes o con cualquier producto que los contenga' (Diario Oficial de la federación (DOF), 20 de agosto de 2009). Estas leyes y códigos se han ido modificando a través de los años hasta las reformas hechas en 1994 al Código Penal, cuando se aumentaron las penas para los casos de producción, transporte, tráfico, comercio y suministro, a un mínimo de 10 y un máximo de 25 años, y a su vez, disminuyeron las penas por siembra, cultivo y cosecha (DOF, 20 de agosto de 2009).

Actualmente, la posesión de menos de cinco gramos de Cannabis ha sido despenalizada en México, aunque aún sigue siendo ilegal usar y poseer más de 5 gramos, así como cultivar, transportar y vender marihuana. Las penas por poseer entre 5 y 5.000 gramos de Cannabis van de 10 meses a tres años de prisión y multa.

Además, cualquier persona que llegue a suministrar Cannabis a otra persona estará sujeta a una pena de cuatro a ocho años de prisión y multa, aun cuando la transacción no esté mediada por un pago y aunque la cantidad suministrada se encuentre dentro del monto permitido de ‘uso personal’ (DOF, 20 de agosto de 2009).

En 2015, la Suprema Corte de Justicia de la Nación presentó la sentencia en la que concedió amparo a cuatro personas, pertenecientes a la Sociedad Mexicana de Autoconsumo Responsable y Tolerante (SMART), para que pudieran cultivar, poseer, transportar y consumir marihuana con fines recreativos (Nájar y Paullier, 2015). SMART es un club que defiende el derecho humano de libertad de elección frente al consumo de la marihuana. Asimismo, se ordenó a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, el equivalente a la *Food and Drug Administration* en México, emitir permisos para el consumo individual y recreativo de marihuana. Un año después se autorizó a dos pacientes con epilepsia la importación de aceite de cannabidiol para su consumo (Comisión federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), 01 de febrero de 2016) . La decisión se basó en la libertad de los ciudadanos de decidir sobre su cuerpo y, de acuerdo con la ministra Olga Sánchez, la prohibición absoluta es una ‘medida desproporcionada en virtud de que genera una protección mínima a la salud y al orden público frente a la intensa intervención del derecho a las personas para decidir qué actividades lúdicas desean realizar’ (dentro del documento resolutorio del juicio de amparo Acta Sesión Pública número 38, 4 de noviembre de 2015).

Hasta el momento, el uso de la marihuana con fines lúdicos y recreativos en México no es legal. Si bien en marzo de 2021 la Cámara de Diputados aprobó en lo general el dictamen que expide la Ley Federal para la Regulación del Cannabis, y reforma la Ley General de Salud y el Código Penal Federal, con lo que básicamente se despenaliza el uso lúdico de la marihuana, aún es necesario que el Senado apruebe dicho dictamen.

Actualmente se lleva a cabo el proceso de dictaminación de las diversas iniciativas que inciden en el tema de la regulación del uso del Cannabis en México.

Existen varias iniciativas presentadas por legisladoras y legisladores de distintas fuerzas políticas ante el Senado, a través de las cuales se pretende reformar y adicionar diversos ordenamientos legales y la expedición de otros, todas como punto en común la regulación de diversos usos del Cannabis.

Según apunta el Senado: “Las iniciativas coinciden en la necesidad de trascender de una regulación prohibicionista, a una regulación con enfoque en los derechos humanos, en la salud pública, en el desarrollo sostenible y en la paz y seguridad”.

Existen algunos contextos en los que el uso de marihuana sí es legal. En 2017 , en el Diario Oficial de la Federación (DOF) se publicó el decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en el cual que estableció que por primera vez en México se permitió el uso de la marihuana y sus derivados con usos medicinales.

Cuatro años después, en 2021, se publicó el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario para la Producción, Investigación y Uso Medicinal de la Cannabis y sus Derivados Farmacológicos.

Con ello, el uso de la marihuana en el país es legal en los siguientes supuestos:

- Investigación farmacológica.
- Fabricación de medicamentos bajo control de la Comisión federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios COFEPRIS.
- Producción primaria con fines específicos.
 - Abastecer a médicos autorizados por la COFEPRIS.
 - Abastecer a investigadores autorizados POR LA COFEPRIS.
- Diagnósticos médicos con fines preventivos, terapéuticos, de rehabilitación y cuidados paliativos

4. Composición química de la planta del Cannabis

Hasta el momento, se han revisado los principales elementos históricos y legales que circundan la Cannabis, en esta misma revisión se logró identificar los diferentes tipos de especies, siendo las tres subespecies principales de esta planta, la Cannabis sativa, indica y ruderalis, las cuales difieren entre ellas debido a su morfología y composición química (López, Brindis, Niisawua y Ventura, 2014).

Dependiendo la parte de la planta o los procesos utilizados para su preparación se distinguen tres productos principales, que son la marihuana, el hachís y el aceite de Cannabis. (Lopez et al, 2014)

- Marihuana: describe la mezcla elaborada a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la Cannabis.
- El hachís: resina concentrada que se obtiene a partir de las flores que es desecada y prensada.
- El aceite de Cannabis: es una mezcla de aceites esenciales y resina extraídos de la planta por medio de solventes.

La planta del Cannabis es una auténtica fábrica de compuestos químicos. Se estima que existen más de cuatrocientos de estos compuestos entre cannabinoides, terpenos, falvonoides, aminoácidos, alcoholes simples, ácidos grasos, vitaminas, pigmentos, etc. (ElSohly y Gul, 2014). Si bien la mayoría de estos compuestos se encuentran también presentes en otras plantas, se da la singularidad de que los cannabinoides solo se han encontrado por el momento en la planta del Cannabis (Gertsch, Pertwee y Di Marzo, 2010). En los últimos años se han ido encontrando compuestos parecidos a los cannabinoides, así como compuestos que, no siendo cannabinoides, actúan sobre el SEC (Russo, 2016a). A la vez, los cannabinoides no son los únicos responsables directos de los efectos de la planta cuando ésta se ingiere por cualquiera de las formas por las que puede ser ingerida.

Con los años, el número de cannabinoides caracterizado en la planta del Cannabis ha ido creciendo, contándose al menos ciento cuatro (ElSohly y Gul, 2014). Sin embargo,

solo se conocen sus propiedades de muy pocos de estos cannabinoides. Respecto a las otras familias de compuestos químicos presentes en la planta del Cannabis, las principales a las que se les atribuye bioactividad son los terpenos y los flavonoides. Cada vez hay más evidencias de que, sobre todo los terpenos, son corresponsables no solo de los efectos psicoactivos del Cannabis, sino también de sus propiedades terapéuticas (Russo, 2011). Esta corresponsabilidad puede ser de dos formas: bien porque tengan injerencia directa de por sí, bien porque modulen la acción de los compuestos que sí tienen trascendencia para conseguir una reacción final que es diferente de la que produciría cada compuesto por separado (Russo, 2016b). Quizá el ejemplo mejor conocido de este fenómeno es el relativo a la repercusión psicológico del THC (el principal cannabinoide psicoactivo de la planta del Cannabis): sus alcances son muy diferentes si se administra en su forma pura que, si se coadministra con otro cannabinoide, en este caso no psicoactivo llamado CBD (cannabidiol), o si se administra en forma de flor, donde están presentes el resto de compuestos. Así pues, los distintos compuestos de la planta se influyen unos a otros para conseguir una reacción final que, como se ha dicho, es diferente, tanto en el plano fisiológico (bioactividad), como en el psicológico (psicoactividad), a sus alcances por separado en sus respectivas formas aisladas. A este fenómeno se le conoce como «efecto séquito»

Como se ha dicho, se han encontrado, por el momento, al menos ciento cuatro cannabinoides presentes en la planta del Cannabis. El cannabinoide más conocido es el THC, o delta-9-tetrahidrocannabinol, y es el cannabinoide principal responsable de los efectos psicoactivos del Cannabis y el que más se ha estudiado hasta la fecha. El otro principal cannabinoide es el CBD, o cannabidiol, que ha experimentado una popularización durante los últimos años debido a que se le han ido descubriendo nuevas propiedades médicas. Otros cannabinoides presentes en la planta del Cannabis y de los cuales se están empezando a conocer sus eventuales propiedades terapéuticas son el THCV (Tetrahydrocannabivarin), el CBG (Cannabigerol), o el CBC (Cannabichromene). Otro cannabinoide bien estudiado es el CBN (cannabinol), aunque se trata más de un producto resultante de la degradación del THC durante el

proceso de secado y no tanto de un cannabinoide presente en la planta. El CBN también es psicoactivo produciendo reacciones de tipo narcótico.

La bioactividad de los diferentes cannabinoides se debe a las características químicas de cada uno de ellos. En el caso, por ejemplo, de los cannabinoides mejor caracterizados y estudiados (THC, CBD y CBN), la adición de un doble enlace de carbono en su molécula química reduce la psicoactividad del CBN con relación al THC en un 90 por 100 y el mantenimiento de ese mismo doble enlace más la adición de un grupo hidroxilo (un grupo funcional formado por un átomo de oxígeno y otro de hidrógeno) le resta toda la psicoactividad al CBD (Hosking y Zajicek, 2008). La naturaleza ha jugado con las relaciones estructurales de las moléculas para que, en interacción con el cerebro humano, se produzcan un tipo específico de reacciones y no otras. Este mismo tipo de procesos, la modificación de la estructura de una molécula para conseguir unos efectos concretos en el organismo, es lo que hacen continuamente los químicos en sus laboratorios para buscar moléculas singulares que sean específicas sobre procesos fisiológicos determinados.

5. Sistema endocannabinoide

Para lograr acercarnos más al entendimiento de lo que es el SEC partamos del hecho de que nuestro organismo es una entidad independiente capaz de recibir determinada información del mundo exterior a través de los sentidos, e interpreta y elabora esta información recibida en el cerebro, permitiendo así a nuestro organismo interactuar con esta. De esta forma, nuestro organismo puede procurar sus necesidades, como la alimentación o la reproducción, además de tomar consciencia sobre sí mismo y del mundo exterior. Algo mucho más difícil de comprender es el hecho de que nuestro organismo esté formado por una colonia de miles de millones de células. Cada célula es independiente, tiene necesidades individuales de fuentes de energía y posee su propio proceso bioquímico para obtenerla. Estas células se organizan según la diversidad funcional y estructural, integrando así los distintos órganos. Cada órgano cumple con una función específica en el cuerpo humano para conservar al organismo vivo en su totalidad. El órgano principal encargado de mantener y controlar las funciones de los distintos órganos, así como del procesamiento de los estímulos externos, es el cerebro.

Podemos decir que el SEC es un sistema de comunicación intercelular. Básicamente, se trata de un sistema de neurotransmisión, aunque es mucho más que eso, ya que se encuentra en otros órganos y tejidos del cuerpo, y no exclusivamente en el cerebro. El SEC parece ser la versión evolucionada de un sistema ancestral de comunicación intercelular encontrado también en las plantas: el sistema de ácido araquidónico. De hecho, la naturaleza de los endocannabinoides está directamente relacionada con el ácido araquidónico.

Para profundizar más en el tema, es importante aclarar que, aunque de manera natural solo se han encontrado cannabinoides en la planta del Cannabis, no es el único recurso del cual se pueden conseguir. Gracias al conocimiento que se tiene sobre lo que se conoce como «relaciones estructura-actividad», esto es, qué estructuras químicas concretas producen qué tipo de efectos fisiológicos específicos, también se pueden crear cannabinoides de manera sintética en un laboratorio partiendo de las

moléculas básicas de los cannabinoides conocidos y modificando su estructura química para sintetizar compuestos que actúen sobre el sistema cannabinoide endógeno.

Reforzaremos el dato de que el sistema cannabinoide endógeno, o sistema endocannabinoide (SEC), es un sistema biológico de regulación fisiológica cuya principal función es mantener la homeostasis del organismo. Es decir, mantener al organismo en unas condiciones de equilibrio fisiológico que resulten en un estado de salud lo más óptimo posible. El SEC funciona «a demanda», poniéndose en funcionamiento ante desequilibrios inesperados del organismo que pueden alterar su homeostasis y por ello producir enfermedad. En estos casos es cuando el SEC se activa para tratar de devolver al organismo el equilibrio perdido. Por ejemplo, pongámonos en una situación de dolor agudo por haber sufrido un golpe en un dedo con un martillo, o en una situación de estrés agudo en el que una persona se enfrenta a una situación violenta, como un asalto. Ante cualquier imprevisto inmediato donde se produce una alteración fisiológica intensa el organismo movilizará el SEC para tratar de devolverle la normalidad fisiológica. Del mismo modo, una enfermedad crónica puede ser el resultado de una alteración en el funcionamiento del SEC, de ahí que la utilización de fármacos que actúen permanentemente sobre él tiene una utilidad médica valiosa.

El SEC es probablemente el sistema fisiológico de transmisión de señales filogenéticamente más antiguo, común a un ancestro unicelular común a las plantas y a los animales que se desarrolló de manera independiente en cada linaje durante la evolución de los eucariotas (Elphick y Egertová, 2005). Todo sistema de señalización fisiológica se compone de neurotransmisores (llamados para el caso del SEC endocannabinoides), que son moléculas químicas encargadas de transmitir la información dentro el sistema; de receptores a los que se acoplan los neurotransmisores; de precursores, o productos químicos utilizados para que los neurotransmisores se sinteticen; y de enzimas de degradación, que destruyen los neurotransmisores sobrantes una vez que el sistema ya no los necesita después de haber realizado sus funciones.

El SEC se descubrió a principios de los años noventa del siglo pasado. En 1964 el eminente químico Dr. Raphael Mechoulam aisló por primera vez el THC (delta-9-tetrahidrocannabinol) del hachís, y así descubrió el compuesto principal responsable de la psicoactividad del Cannabis. Sin embargo, tuvieron que pasar aún muchos años hasta que se descubriera cuál es el mecanismo por el que el THC producía su efecto, hecho que ocurrió en los años ochenta cuando se descubrieron los primeros receptores sobre los que actuaba el THC: los receptores CB1 y CB2. La ciencia farmacológica dice que si hay receptores dentro de los organismos es porque deben cumplir alguna función biológica. No podía ser que hubiera receptores a los que se acopla el THC solamente para que los humanos experimentemos los efectos psicoactivos del Cannabis. Los receptores cannabinoides necesariamente debían existir porque hubiera compuestos endógenos con funciones específicas que se acoplaban a ellos. Efectivamente, de nuevo el equipo del Dr. Mechoulam descubrió en 1992 una sustancia endógena que se unía al receptor cannabinoide CB1, lo cual dio lugar al descubrimiento del SEC. A esta sustancia endógena (o «ligando endógeno») se le puso el nombre de anandamida (uniendo la palabra sánscrita «ananda» — beatitud interior— y el término químico «amida»), que se correspondía con el nombre químico de araquidonoiletanolamida. Desde entonces se han descubierto al menos media docena de diferentes endocannabinoides, diferentes receptores cannabinoides, precursores químicos que sintetizan los cannabinoides y enzimas que los degradan. A su vez, con los años, se han ido descubriendo diferentes funciones de cada uno de estos compuestos y proteínas, su implicación en diferentes enfermedades y su modulación para corregirlas.

De hecho, el SEC se está demostrando que es un sistema de suma importancia para el normal funcionamiento del organismo humano, sino el que más. Cada vez es más difícil encontrar una enfermedad y un proceso fisiológico responsable de una enfermedad en los que no esté implicado el SEC; y ello se debe a que cada vez es más difícil encontrar un órgano y una estructura biológica en la que no se encuentren receptores cannabinoides. Del mismo modo, también se va descubriendo que no solo los compuestos cannabinoides, sean fitocannabinoides, endocannabinoides o cannabinoides sintéticos, son los únicos compuestos que actúan sobre el sistema

cannabinoide, bien a nivel de receptores o bien al nivel de actuar sobre la síntesis y la degradación de los endocannabinoides, sino que otros endocompuestos también actúan sobre el SEC modulando su acción. El SEC controla procesos biológicos básicos como la «elección» de las células entre la muerte y la supervivencia, su proliferación y su diferenciación, de ahí, por ejemplo, las líneas de investigación tan prometedoras que existen hoy día de la utilización de cannabinoides como potenciales compuestos antitumorales. El SEC es pues, como se ha dicho, uno de los sistemas, sino el que más, más prolífico y versátil en los organismos de los animales, de ahí que sea una diana terapéutica para muchas enfermedades, incluyendo enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer. El Dr. Ethan Russo habla de «Deficiencia Clínica Endocannabinoide» para referirse a aquellas enfermedades que tendrían como alteración común un mal funcionamiento del SEC (Russo, 2016c).

Como se ha dicho, existen receptores cannabinoides en prácticamente todos los órganos del cuerpo. Originalmente se encontraron sobre todo en el cerebro (principalmente receptores CB1) y en las células inmunitarias (principalmente receptores CB2), pero hoy día se han encontrado ambos tipos de receptores y algunos otros que más abajo comentaremos también en la piel, en el corazón, en el tracto gastrointestinal, en el hígado, en los músculos, en los huesos y en el sistema reproductivo, entre otros (para una revisión al respecto ver Maccarrone et al., 2015).

El sistema de comunicación con el que opera el SEC es bastante peculiar si lo comparamos con otros sistemas de neurotransmisión, al menos a nivel de cerebro. En nuestro cerebro las neuronas están organizadas configurando redes y estas redes están a su vez interconectadas. Pero ninguna neurona está en contacto físico con ninguna otra. La forma en la que las neuronas transfieren entre ellas la información es mediante neurotransmisores, que no son otra cosa que compuestos químicos. Nombres como serotonina, dopamina o anandamida que son compuestos químicos en cuya estructura, por razones aún desconocidas, hay contenida información, de ahí el nombre de neurotransmisores o también de «mensajeros químicos». Cuando una neurona (llamémosla neurona emisora) necesita mandarle un mensaje a otra neurona (llamémosla neurona receptora) lo hace, en función de la información que quiera

enviarle, liberando un neurotransmisor concreto. Este neurotransmisor que parte de la neurona emisora se acoplará al receptor de la neurona receptora como lo hace una mano a un guante y de este modo la neurona receptora capta el mensaje, decodifica la información y, si es el caso, la transmite. Se podría decir que los neurotransmisores mediante un proceso complejo de tipo electro-químico en las que el lenguaje que habla nuestro cerebro se encuentra encriptado para poder ser transmitido de una neurona a otra. Como las neuronas están conectadas en forma de red, la información es compartida dentro de esa red y como las redes están a su vez también interconectadas la información, dependiendo de las necesidades del sistema, es compartida, entre diferentes redes.

Como ya se ha dicho, en el caso del SEC existen diferentes neurotransmisores o mensajeros químicos. Los primeros en descubrirse fueron la ya mencionada anandamida y el 2-AG (2-araquidonilglicerol), y hoy ya se conocen algunos otros como el 2-AGE (2-Araquidonil gliceril eter), el O-AEA O-araquidonoil etanolamina y el NADA (N-Araquidonoil dopamina), entre otros. Todos los endocannabinoides son derivados químicos de una molécula «madre», llamada ácido araquinoideo, un compuesto que sirve como precursor para un gran número de moléculas endógenas (prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos, leucotrienos, etc.), lo cual supone un ejemplo evolutivo también de la producción de energía, utilizando la misma ruta biológica para producir diferentes moléculas de acción fisiológica.

Lo interesante del SEC y a la vez su peculiaridad reside en dos aspectos: el primero, que la información se transmite de manera retrógrada a nivel de sistema nervioso. Esto quiere decir que, a diferencia de la forma habitual de comunicación, que circula desde la neurona emisora hacia la receptora, en el caso general de los endocannabinoides, el sentido de la información es el contrario: es la neurona receptora (llamada técnicamente neurona postsináptica) la que envía la información a la neurona emisora (llamada neurona presináptica), convirtiéndose, para el caso concreto del SEC, la neurona receptora en emisora y la neurona emisora en receptora. Esto es lo que explica que el SEC sea un sistema clave en la regulación del equilibrio u homeostasis del sistema nervioso: cuando hay un exceso de actividad neuronal, por ejemplo, por

una situación de estrés o porque se está produciendo un eventual daño, la comunicación retrógrada sirve para neutralizar dicha alteración, regulando así el sistema y devolviéndole la homeostasis. Imagínese el lector que está hablando ante un grupo de personas que le están escuchando.

Aunque la persona que está hablando es el emisor, este modula su discurso en función de la información que percibe de los oyentes. En este visual símil se podría decir que los oyentes estarían haciendo la función equivalente que hace el SEC en los organismos: regular la actividad del orador. Por poner un ejemplo basado en la fisiología humana, se sabe que, cuando se produce un daño a nivel neuronal se libera masivamente un neurotransmisor llamado glutamato que liberado en exceso puede producir daño neuronal al acoplarse masivamente a un tipo de receptor llamado NMDA (N-Metil-D-Aspartato). Cuando esto ocurre, el SEC se pone en marcha liberando endocannabinoides desde las neuronas receptoras de NMDA hacia las emisoras para frenar dicha actividad libradora de glutamato y así tratar de evitar un eventual daño neuronal irreversible.

La otra peculiaridad que tiene el SEC es que los endocannabinoides no se encuentran almacenados dentro de las neuronas disponibles para ser utilizados cuando haga falta, como ocurre con el resto de sistemas de neurotransmisión cerebral, sino que se sintetizan en la neurona «a demanda», esto es, cuando es necesaria su utilización. Se podría decir entonces, haciendo una simplificación extrema, que en condiciones de normalidad fisiológica no existen endocannabinoides dentro de nuestro cerebro, sino que el organismo los produce solo cuando es necesaria su utilización. Volviendo al caso de un eventual accidente cerebral, es cuando se produce esta liberación masiva de NMDA cuando el sistema reacciona sintetizando endocannabinoides para ser utilizados para contrarrestar su liberación de glutamato. Este proceso se mantiene durante el tiempo que dura la regulación de liberación de glutamato de tal forma que una vez regulado el sistema, rápidamente también se pone en marcha un proceso de degradación de los endocannabinoides mediante un proceso enzimático desapareciendo los endocannabinoides del sistema. De hecho, la vida media de los endocannabinoides es extremadamente corta y dura lo que tarda el sistema en volver

a la normalidad, en el caso de que esto ocurra. Si esta normalidad no se corrige es entonces cuando puede aparecer un problema patológico que se manifiesta en forma de enfermedad.

Llegados hasta aquí, estamos ahora en condiciones de entender cómo es posible la manipulación del SEC para tratar las numerosas enfermedades, síntomas y procesos patológicos para los que los cannabinoides y otros compuestos que actúan sobre el SEC son de utilidad. A diferencia de los endocannabinoides, los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos tienen una vida media, y por tanto una permanencia en el sistema, muy larga. En el caso del THC de días e incluso semanas, lo cual explica a su vez la eficacia, en numerosas condiciones patológicas, de los tratamientos basados en cannabinoides. Pero, aunque la utilización de cannabinoides exógenos es la vía más habitual para tratar las enfermedades en las que el SEC está comprometido (que, como ya se ha dicho antes, son una cantidad casi inabarcable de condiciones patológicas, cantidad además que a medida que se avanza en la investigación va creciendo), existen otras estrategias para el tratamiento de dichas enfermedades. Una vez comprendido el funcionamiento del SEC ahora ya se puede entender que se puede influir farmacológicamente en cada uno de los procesos constituyentes del SEC: se puede actuar inhibiendo o favoreciendo la síntesis de los endocannabinoides, se puede actuar utilizando cannabinoides exógenos que activen o que bloqueen los receptores cannabinoides, se puede actuar potenciando o inhibiendo la vida media de los endocannabinoides en el sistema una vez que estos han sido liberados, y se puede actuar potenciando o inhibiendo las enzimas encargadas de la degradación de los endocannabinoides, dependiendo en cada caso de las necesidades específicas. Por ejemplo, se sabe que hay numerosas enfermedades llamadas autoinmunes porque la actividad de las células inmunitarias es anormal, existiendo una sobre actividad que resulta en un ataque a los órganos del propio organismo, y se sabe que las células inmunitarias son ricas en receptores cannabinoides (principalmente receptores CB2). Entonces puede ponerse en marcha una estrategia farmacológica, basada en los principios recién enunciados, encaminada a frenar la sobre actividad inmunitaria y devolver así al organismo su equilibrio fisiológico. De acuerdo con estos principios de

actuación farmacológica sobre el SEC, no dejan de crecer las aplicaciones clínicas de la actuación sobre el mismo.

6. Receptores cannabinoides

Los dos principales receptores que componen el SEC son los receptores cannabinoides CB-1 y CB-2. Recientemente se ha aceptado también, que el receptor huérfano GPR55 puede considerarse como el tercer receptor con actividad cannabinoide. Todos estos receptores son proteínas transmembrana, capaces de transmitir una señal extracelular al interior de la célula.

6.1 Los receptores CB-1

Los receptores CB-1 son los receptores metabotrópicos que se encuentran con mayor abundancia en el cerebro y su distribución ha sido ampliamente caracterizada en humanos. Los receptores CB-1 se expresan de forma elevada en el hipocampo, los ganglios basales, el córtex y el cerebelo. Los receptores CB-1 se expresan menos en las amígdalas, el hipotálamo, el núcleo accumbens, el tálamo, la materia gris periaqueductal y la médula espinal, así como en otras zonas del cerebro, principalmente en el telencéfalo y el diencefalo. Los receptores CB-1 se expresan también en varios órganos periféricos; por lo tanto, están presentes en los adipocitos, el hígado, los pulmones, la musculatura lisa, el tracto gastrointestinal, las células pancreáticas β , el endotelio vascular, los órganos reproductivos, el sistema inmunológico, los nervios periféricos sensoriales y en los nervios simpáticos

6.2 Los receptores CB-2

La distribución de los receptores CB-2 es bastante distinta y principalmente restringida a la periferia, en las células del sistema inmunitario como por ejemplo los macrófagos, neutrófilos, monocitos, linfocitos B, linfocitos T y células microgliales. Recientemente se ha demostrado también la presencia del receptor CB-2 en las fibras nerviosas de la piel y en los queratinocitos, en las células óseas como los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos, en las células hepáticas y en las excretoras de somatostatina del páncreas. La presencia de receptores CB-2 también se ha demostrado en el sistema nervioso central (CNS), en los astrocitos, en las células microgliales y en las neuronas del tallo cerebral (Figura 1).



Figura 1. Localización de los receptores CB1 y CB2 Del *Cannis Lupus Familiaris*

Fuente: Royal Queen Seeds. Artículo: CBD para perros: ¿es el cannabidiol compatible con los perros?

Existen evidencias de tinción con el anticuerpo CB-2 de las neuronas humanas. La presencia de receptores CB-2 funcionales en las neuronas es aún un tema

controvertido. Evidencias recientes sugieren que el receptor CB-2 media en los comportamientos emocionales, tales como la esquizofrenia, la ansiedad, la depresión, la memoria y la nocicepción, soportando la presencia de receptores CB-2 neuronales o la implicación de células gliales en los comportamientos emocionales.

6.3 Los otros receptores cannabinoides

Los receptores cannabinoides conocidos por el momento, aparte del CB1 y el CB2, son los llamados PPARy (receptores activados de proliferación de los peroxisomas) y los TRPV1 (receptor de potencial transitorio V1), y receptores llamados «huérfanos» (llamados así porque se desconocen sus ligandos endógenos) como los receptores GPR18, GPR119 y GPR55. Los receptores CB1 y CB2 se encuentran tanto en el sistema nervioso como periférico (antes se pensaba que los CB1 eran más propios en el sistema nervioso y los CB2 del sistema inmunitario). Los receptores CB1 por ejemplo están muy presentes y activos en las fases más tempranas del desarrollo, incluyendo etapas embrionarias, lo que indica su importancia en el desarrollo neuronal temprano y su presencia, a diferencia de lo habitual para los receptores cerebrales, aumenta durante la transición de la adolescencia a la edad adulta y es alta en regiones cerebrales como hipocampo, ganglios basales y sustancia negra, entre otras. Los receptores CB2 se encuentran en el cerebro en las llamadas «células de sostén» que dan alimento y protección a las neuronas, de ahí el importante papel de los receptores CB2 en la protección del sistema nervioso. Alteraciones en los receptores, como ya se ha dicho, dan lugar a posibles enfermedades, que para el caso de los receptores cerebrales puede dar lugar a enfermedades psiquiátricas y neurológicas susceptibles de ser tratadas actuando sobre el SEC cerebral. Lo mismo para el caso de los receptores CB1 y CB2 presentes en los órganos del sistema periférico como sistema inmunitario, sistema cardiovascular, sistema reproductivo, etc. Los receptores PPARy están implicados en la expresión de los genes y en diferentes procesos celulares (diferenciación, proliferación, etc.) y los receptores TRPV1 están involucrados en la modulación del dolor, de ahí el importante potencial de los cannabinoides en el tratamiento del dolor. Por último, las enzimas más conocidas de degradación de los

endocannabinoides son la FAAH (amida hidrolasa de ácido graso) y el MAG (monoacilglicerol).

7. Farmacología del Cannabis y los cannabinoides

La Farmacología es la ciencia que estudia las acciones y los efectos de los fármacos (o farmacodinamia), así como la del comportamiento del organismo sobre los fármacos (o farmacocinética). Los impactos de los fármacos dependen de su concentración en los lugares sobre los que actúan y comprende procesos como biodisponibilidad (o cantidad y velocidad en la que un fármaco es liberado desde una forma farmacéutica —una cápsula, por ejemplo— y llega a la circulación sanguínea y a los órganos diana), la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los mismos. Estos procesos permiten valorar y predecir la acción terapéutica y tóxica, calcular las dosis y la posología e individualizar la dosificación. Un principio activo, desde que se introduce en el organismo hasta que alcanza los lugares de acción terapéutica debe superar un sinnúmero de barreras fisiológicas, luego la acción del fármaco no solo depende de sus propiedades químicas, sino también de la forma farmacéutica, de los excipientes que la componen y de la vía de administración, entre otros factores. Por ejemplo, principios activos concretos, en el caso que nos ocupa el Cannabis, aplicados en forma de pomada en la piel, dependerá de los elementos con los que se elabore la pomada para que pueda atravesar el tejido piloso, absorberse y actuar sobre el proceso concreto alterado (un golpe, un melanoma, etc.). Si pensamos en una administración oral, el fármaco atravesará el hígado, donde se encuentra un complejo de enzimas encargadas de metabolizar las sustancias que provienen del exterior para proteger así al organismo de productos tóxicos y dependerá de estas enzimas que el fármaco se destruya o al revés, que compita con otros fármacos o productos en circulación en el organismo dando lugar a una respuesta exagerada que puede producir sobredosis. Las enzimas más importantes encargadas del metabolismo de los fármacos más utilizados en terapéutica, incluyendo el Cannabis, se conocen como isoenzimas (o CYP) del citocromo 450 (llamado así en jerga médica). En el caso de los fármacos de acción cerebral, como sería el THC, estos deben atravesar la barrera hematoencefálica, que protege el cerebro, lo cual depende a su vez de diferentes factores. Si la ciencia farmacológica estudia el efecto de los fármacos, la ciencia farmacéutica sería la que estudia la forma de hacer eficaz la acción de los mismos.

Por tanto, conocer la farmacología del Cannabis es esencial si se quiere hacer de la medicina cannábica una medicina eficiente y basada en una relación racional del riesgo/beneficio.

Las vías más habituales de utilización del Cannabis son la inhalada (ya sea fumándolo o vaporizándolo) y la oral. La vía de la vaporización previene la combustión del material vegetal, evitando los riesgos cardiovasculares y pulmonares derivados de la inhalación de productos derivados de la combustión. La vía oral puede ser en forma de THC, CBD o cualquier otro cannabinoide o extracto en forma de cápsula, comprimido o en forma de aceite, una utilización muy frecuente hoy día en medicina cannábica. También existe una forma farmacéutica, llamada Nabixol, que es un espray para su administración sublingual con una proporción de THC/CBD de 1:1. Cada una de estas vías tiene sus peculiaridades farmacológicas y por tanto unos efectos diferentes basados en los principios farmacológicos mencionados antes.

La absorción intrapulmonar del Cannabis genera más de doscientos productos diferentes cuando el Cannabis es fumado, la mayoría de ellos de acción desconocida. Por esta vía, se destruye más del 30 por 100 del THC y la biodisponibilidad es del 15-35 por 100. El efecto es rápido y la duración es de veinte a treinta minutos. La vía oral del THC, sin embargo, tiene una duración de dos a seis horas, se adquieren concentraciones menores de THC, pero al pasar por el hígado se generan algunos metabolitos, como es el caso del 11-OH-THC que es de similar potencia que la del THC, pero atraviesa mejor la barrera hematoencefálica. La vía oral tiene mucha variabilidad tanto inter e intraindividual como intergénero. El THC alcanza las mayores concentraciones en la sangre, pero también su concentración allí disminuye rápidamente. La concentración en cerebro es menor que en sangre, pero también se elimina más lentamente, siendo en tejidos grasos donde se acumula mayor concentración en su distribución temporal. La vida media de eliminación de los metabolitos del THC es mayor que la del propio THC, de ahí que aquellos sean los más buscados en los controles de drogas. Por su parte el CBD se transforma en su paso por el hígado principalmente en 7-hidroxi-CBD y ácido CBD-7-oíco, su vida media

inhalado es de veintisiete a treinta y cinco horas y la oral de dos a cinco días y es un inhibidor de los citocromos CYP3A4 y CYP2C9 y, por tanto, del metabolismo del THC.

Su biodisponibilidad es baja, del 30 por 100 cuando se toma por vía oral y del 6 por 100 cuando es inhalado. Estos procesos farmacológicos varían dependiendo de la frecuencia del consumo, pero también de otros procesos, como por ejemplo del grado de calor al que se ha sometido a las muestras, siendo más eficaces las formas a las que no se les ha aplicado calor (Eichler et al., 2012). Con respecto a la comparación entre la forma de administración fumada en forma de cigarrillo y la vaporizada, la segunda extrae más cantidad total de cannabinoides, incluyendo el THC, a la vez que extrae menos cantidad de subproductos derivados sin propiedades bioactivas de la aplicación de calor resultando por tanto una vía más eficaz y segura de administración de cannabinoides (Pomahacova et al., 2009).

Si todas las medicinas deben ser individualizadas, para el caso del Cannabis esto es más importante todavía si tenemos en cuenta lo mencionado más arriba: la alta variabilidad de los efectos (Atakan et al., 2013). Para todos los efectos buscados del Cannabis no siempre se encuentra una relación dosis-respuesta. Por ejemplo, el rendimiento psicomotor puede mejorar y la sensación de «borrachera cannábica» disminuir al aumentar un intervalo de dosis y algo muy peculiar: no necesariamente se desarrolla tolerancia hacia el alcance terapéutico, aunque se haya desarrollado tolerancia a la repercusión psicológica. También, los efectos y la tolerabilidad de un cannabinoide concreto pueden variar si se administra en su forma pura o acompañado de otros cannabinoides, como ocurre en el caso de la planta debido al ya mencionado «efecto séquito».

Las interacciones más conocidas y estudiadas por el momento son las derivadas de la combinación de THC y CBD, los dos principales cannabinoides presentes en la planta. El primero es psicoactivo, puede inducir ansiedad, produce alteraciones en la memoria a corto plazo cuando se está bajo sus efectos e induce alteraciones tanto en el curso como en el contenido de los pensamientos. Por su parte, el CBD no produce efectos de «borrachera cannábica», es ansiolítico, no afecta la memoria y no altera el proceso de pensamiento (Martin-Santos et al., 2012). Ambos compuestos actúan de manera

diferente y opuesta en el cerebro (Bhattacharyya et al., 2010). Dependiendo de cómo se administren el efecto modulador entre ambos difiere. Por ejemplo, la administración de CBD previa a la administración de THC reduce e incluso previene la aparición de los efectos psicológicos del THC, mientras que este fenómeno no necesariamente se encuentra cuando se administran a la vez (Hindocha et al., 2015). De hecho, en realidad el efecto del Cannabis (y probablemente esto demuestra que el SEC está en la base del efecto placebo, esto es, de la curación natural y espontánea del organismo simplemente por el deseo y la creencia en que uno se puede curar, lo cual funciona para muchos procesos mórbidos), es muy sensible a las expectativas, habiéndose encontrado, por ejemplo, una manifestación del efecto psicológico cuando el sujeto fumaba un placebo creyendo estar fumando Cannabis de magnitud similar a cuando lo consumía efectivamente (Camí et al., 1991).

Por último, con relación a sus efectos médicos, al CBD cada vez se le descubren más aplicaciones terapéuticas, aunque, en contra de la creencia popular, no es «el componente médico del Cannabis». Debido a sus efectos concretos sobre la modulación del SEC su potencial terapéutico es diferente, siendo aún a día de hoy el THC el principal cannabinoide con potencial terapéutico. Sin embargo, aparte de las propiedades concretas del CBD, una de sus propiedades más interesantes es que reduce la probabilidad de ocurrencia de efectos psicológicos adversos del THC sin disminuir sus efectos médicos, aportando a su vez, en los casos en los que es de utilidad terapéutica, su propia acción beneficiosa. El CBD también tiene sus efectos beneficiosos propios para algunas enfermedades, como la epilepsia infantil refractaria, algunos trastornos de ansiedad o la esquizofrenia, condiciones en la que la coadministración de THC puede ser perjudicial, salvo excepciones, que las hay para cada cosa (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2019)

8. Antecedentes sobre el uso de Cannabis en medicina.

Se han publicado numerosos estudios para el tratamiento del dolor oncológico en humanos. Staquet, Gantt y Machin, (1978) evaluaron los efectos analgésicos de un análogo sintético nitrogenado de THC (NIB) 4mg, codeína 50 mg y placebo. Más adelante Duran (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.

Trabajos más recientes en humanos han utilizado nuevas presentaciones farmacológicas de extracto de THC:CBD en spray bucal (Landa, Sulcova y Gbelec, 2016) como adyuvante analgésico en pacientes oncológicos con pobre respuesta a la terapia con opioides, logrando mejorar su bienestar (Johnson, Burnell, Iassinol, Ganae, Potts y Fallow, 2010). La eficacia analgésica de los cannabinoides THC:CBD también ha sido estudiada en pacientes con dolor neuropático por avulsión de plexo braquial (Berman, Symonds y Birch 2004), esclerosis múltiple, lesión medular y amputación (Wade, Robson, House, Makela y Aram, 2003). En todos estos trabajos los efectos colaterales observados fueron somnolencia y mareos, calificados como complicaciones menores ante un dolor incapacitante.

Ensayos clínicos controlados realizados en 291 pacientes humanos con epilepsia refractaria entre 25 y 45 años de edad, mostraron que el CBD reducía la frecuencia de convulsiones más del 50% en comparación con un placebo según el tipo de epilepsia o la edad (Ntjane, Zunino, Rodríguez y Speranza, 2018). También se ha estudiado que el CBD posee mejor potencial terapéutico como antiepiléptico que el THC, sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto del eso para esta función (Samanta, 2019).

Blake, Robson, Ho, Jubb y McCabe (2006) estudiaron el efecto analgésico de los cannabinoides en 58 pacientes humanos con artritis reumatoide a los cuales se les suministró Cannabis sintético (Savitex) 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.

Según la Sociedad Uruguaya de Pediatría, los efectos adversos principalmente derivan de estudios realizados en personas adultas. Los Más frecuentemente observados han sido: somnolencia, sedación, mareos, debilidad, fatiga, síntomas gastrointestinales y ganancia o pérdida de peso. Estos fueron descritos de leves a moderados (Notejane et al., 2018).

En algunos estudios preclínicos con modelos biológicos (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 y Whalley, 2016). En perros que padecen epilepsia idiopática, se ha encontrado en el líquido cefalorraquídeo un aumento de anandamida (AEA) en comparación con perros sanos. A partir de ello Freundt, Kegler, Baumgartner y Tipol (2017) realizaron por primera vez un estudio para describir la distribución espacial de los receptores CB1 en el SNC y SNP de animales sanos (un cachorro de 4 semanas, 3 perros de 6 meses y uno de 10 años de edad). La inmunohistoquímica realizada en varias regiones del encéfalo, médula espinal y nervios periféricos, mostro una fuerte inmunorreactividad en todas ellas. Además, fueron pocas las diferencias encontradas en la expresión de CB1 de acuerdo a las localizaciones anatómicas analizadas en los perros de diferente edad. Concluyeron, que la expresión de este receptor en estas regiones estaría relacionado con los efectos que tienen los cannabinoides en la cognición, memoria, funciones motoras y la sensibilidad al dolor.

Décadas atrás ya se estudiaban los efectos del THC en perros. Bajo anestesia, Jandhyala, Malloy y Buckley. (1976b) administraban THC i/v a perros mestizos para evaluar la hemodinámica pulmonar. En otro trabajo, Jandhyala et al. (1976a) ponen a prueba perros anestesiados a los que les administraron THC i/v durante 35 días, para

evaluar la función cardiovascular. No encontraron alteraciones en la contractilidad y función del miocardio.

Harvey, Samara y Mechoulam (1991) encontraron metabolitos urinarios de CBD en humanos, ratas y perros. Posteriormente varios autores comenzaron a estudiar la farmacocinética y la vida media de CBD en el plasma de perros a partir de diferentes dosis y vías de administración: intravenosa, oral y transdérmica. La vida media que encontraron Samara, Bialer y Mechoulam (1998) fue de 8 horas promedio en plasma. La vida media de la dosis oral no pudo ser determinada debido a los bajos valores en plasma de CBD, a las 12 horas (Bartner, McGranth, Rao, Hyatt y Wittwnburg, 2018) y 24 horas de administrado el CBD.

Recientemente en Australia, Casey, Atwal y Vaughan. (2017) realizaron un estudio en ratones con dolor crónico neuropático inducido, donde evaluaron la interacción con los fitocannabinoides THC y CBD para el alivio del dolor. Mostraron que los efectos secundarios (incoordinación motora, catalepsia y sedación) producidos por la administración de THC solo, desaparecieron al combinarlo con dosis bajas de CBD. Propusieron que la coadministración de THC:CBD a dosis bajas mejoró sinérgicamente los efectos analgésicos del THC para este modelo.

9. Efecto terapéutico de los Cannabinoides en medicina veterinaria

Son escasos los estudios realizados en medicina veterinaria que muestran el efecto terapéutico de los cannabinoides para el manejo del dolor en perros (Sampaio Fonseca Repetti y colo, 2019). Se conoce que el componente psicoactivo (THC) es tóxico en perros y gatos, mientras que los compuestos no psicoactivos como el CBD son mejor tolerados y no producen toxicidad en las personas ni animales (Sosa, Ingold, Greno, Schild, Capelli, Crosignani, García y Santos, 2017). Sin embargo, aún no hay evidencia clara en perros sobre la acción farmacológica de estos compuestos químicos (Lebkowska, Stefanellib, Chericonib, Owenc, Papolathepd, lisowskie y Giorgif, 2019), ni los efectos secundarios a largo plazo del CBD en el hígado y su eficacia (McGrath, Bartner, Rao, Kogan y Heller, 2018).

McGrath et al. (2018) evaluaron la tolerabilidad de CBD en un grupo de 30 perros sanos de raza Beagle. Éstos, recibieron de forma aleatoria CBD en forma de cápsulas con aceite + CBD, aceite con CBD o crema infundida con CBD a diferentes dosis (10 mg/kg/día o 20 mg/kg/día) durante 6 semanas. En todos los casos fue bien tolerado, sin embargo, todos experimentaron diarrea que no estuvo relacionada a la formulación o la dosis de eso administrada. Los que recibieron CBD vía oral tuvieron un aumento sérico de la enzima fosfatasa alcalina dependiente de la dosis.

El receptor CB2 es fácilmente estimulado durante un proceso inflamatorio o luego de una lesión tisular, pudiendo aumentar hasta 100 veces (Pazos Rodríguez y Grandes Moreno, 2017). Campora, Miragliotta, Ricci, Cristino, Di Marzo, Albanese, Della Valle y Abramo (2012) estudiaron la distribución de receptores CB1 y CB2 en la piel de perros sanos y otros con Dermatitis atópica (DA). Encontraron que la inmunorreactividad en la piel de animales con DA era más fuerte que la piel de animales sanos. Concluyeron que el SEC y compuestos cannabimiméticos tienen acción protectora contra los efectos alérgicos inflamatorios. Un trabajo similar fue realizado por Miragliotta, Ricci, Albanese, Pirone, Tognotti y Abramo (2018) en la piel de gatos sanos y gatos con hipersensibilidad dérmica (dermatitis alérgica). Encontraron mayor expresión de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 en la piel

de los gatos hipersensibles en comparación con la piel de los gatos sanos. Se ha observado también la inmurreactividad de los receptores CB1 y CB2 en la lámina propia, células epiteliales y plexo submucoso del tracto gastrointestinal de perros, con efecto protector y antiinflamatorio (Galiazzo, Giancola, Stanazani, Fracassi, Bernardini, Forni, Pietra y Chiocchetti, 2018).

McGrath, Bartner, Rao, Packer y Gustafson (2019) por primera vez en un ensayo clínico aleatorio, ciego y controlado realizado en perros con epilepsia idiopática refractaria, evaluaron la variación en la frecuencia de convulsiones a partir de la administración de cannabidiol vs. placebo, complementario al tratamiento convencional que estaban recibiendo. Un grupo recibió aceite (n =9) con CBD (2.5 mg/kg, PO) dos veces al día durante 12 semanas y el grupo placebo (n =7) solo aceite en las mismas condiciones. Los perros que recibieron CBD tuvieron una disminución en la frecuencia de convulsiones del 33% en comparación con el grupo placebo. A su vez correlacionaron las concentraciones plasmáticas de CBD con la disminución en las frecuencias de crisis al encontrar una mayor actividad de la enzima fosfatasa alcalina en los perros que recibieron CBD. Los tutores de los animales no reportaron efectos secundarios.

Recientemente Gamble, Boesch, Frye, Schwark, Mann, Wolfe, Brown, Berthelsen y Wakshlag (2018) realizaron un estudio con 4 perros Beagle adultos castrados entre 3 y 7 años de edad que padecían OA. Se les administró aceite de oliva conteniendo CBD [(-.,1 Omg/mL de CBD: partes iguales de CBD y ácido carboxílico de CBD (CBDa), 0.24mg/mL tetrahydrocannabinol (THC), 0.27mg/ml cannabicromeno (CBC), y 0.11 mg/mL cannabigerol (CBG); los demás cannabinoides fueron menores a 0.01 mg/mL)]. Las dosis administradas fueron de 2mg/kg y 8mg/kg, PO cada 12 horas (dos horas previas al alimento) durante 4 semanas con intervalo de 2 semanas entre una dosis y otra. Mostraron que la vida media promedio fue de 4,2 horas para ambas dosis. En todos los perros se observaron efectos analgésicos que mejoraron la actividad y el confort de los animales, sin observarse efectos secundarios no deseados por parte de los propietarios durante las primeras 24 horas.

9.1 Usos terapéuticos de la Cannabis medicinal en la medicina veterinaria para el perro

Hasta el momento contextualizamos que los animales igual que los humanos, cuentan con un **SEC** con receptores CB-1 (encargados de los procesos cerebrales) y CB-2 (en el sistema inmunológico y en órganos periféricos). Estos receptores se encargan de una gran variedad de procesos fisiológicos como la inflamación, la ansiedad, el estrés, la movilidad, el aprendizaje, las náuseas, vómitos, apetito, emociones, envejecimiento, alergias y problemas dermatológicos

Así pues, como los animales también producen endocannabinoides, se cree que sus receptores responden al CBD de forma similar a la que lo hacen los humanos. Sin embargo, aún queda mucho por investigar sobre los efectos del cannabidiol en los animales. No obstante lo anterior se infiere que el CBD ayuda a paliar afecciones como:

INFLAMACIÓN

Debido a que el CBD comparte rutas metabólicas con medicamentos antiinflamatorios (AINES), cada vez hay más evidencias de que ayuda en procesos inflamatorios, como es el caso de **artritis o enfermedades inflamatorias intestinales (ej. IBD)**. Incluso en algunos pacientes ha sido posible la completa sustitución de los medicamentos antiinflamatorios por CBD, hecho muy deseable en perros que sufren los efectos secundarios de los AINES por su necesidad de uso a largo plazo.

DOLOR

El beneficio del aceite de CBD como antiinflamatorio observado en perros que sufren artritis o artrosis no solo tiene beneficio a nivel inflamatorio, sino que además actúa indirectamente disminuyendo el dolor. En perros con otros tipos de **dolor inflamatorio también**, como es el caso del dolor de espalda por afecciones de los discos intervertebrales, dolores neuropáticos u otros dolores de origen crónico.

CONVULSIONES

Las convulsiones son la aplicación más estudiada de CBD en las personas, y comienza a serlo en los perros.

Diversas investigaciones han demostrado que el CBD es capaz de **disminuir la intensidad y frecuencia de las convulsiones en perros diagnosticados de epilepsia idiopática** .

Además, la AKC Canine Health Foundation (CHF) está patrocinando un **estudio**, a través de la Facultad de Medicina Veterinaria y Ciencias Biomédicas de la Universidad Estatal de Colorado, que evaluará el uso de CBD en perros epilépticos resistentes al tratamiento.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Algunos veterinarios que lo han probado con sus pacientes han podido observar una **notable mejoría de los síntomas en perros mayores con síndrome de disfunción cognitiva**. Siendo la desorientación, alteraciones del ciclo del sueño, disminución de la actividad o aumento de la ansiedad o la inquietud y alteraciones del apetito los síntomas más típicos del síndrome de disfunción cognitiva.

CÁNCER

En las personas, el CBD se ha estudiado para su posible uso en pacientes con cáncer, tanto para tratar el tumor o tumores directamente como para tratar los síntomas secundarios del cáncer y la quimioterapia. Se han realizado investigaciones muy limitadas sobre el uso de CBD para perros con cáncer.

Sin embargo, los **efectos del CBD contra las náuseas** observados en personas que reciben quimioterapia también se han documentado en ratas y hurones, lo que sugiere que los perros que reciben quimioterapia pueden beneficiarse del tratamiento con CBD en estos casos.

ANSIEDAD

Algunos artículos afirman que el CBD para perros también es efectivo para disminuir la ansiedad, otros, sin embargo, lo ven dudoso debido a que como el CBD no es psicoactivo, es poco probable que tenga la capacidad de tratar directamente la

ansiedad canina de la manera en que lo hacen otros medicamentos ansiolíticos. El uso de CBD para perros en lo que respecta a la ansiedad, requiere mucha más investigación.

9.2 Recomendaciones de administración de la Cannabis medicinal en medicina veterinaria para perro

Se debe tener en cuenta que si el perro está siendo tratado medicamente por alguna otra patología la concentración segura de cannabidiol y del medicamento en cuestión se puede ver alterada al interaccionar indeseablemente entre ellos. Por eso es importante estar informado antes de tomar la decisión de utilizar CBD.

Como cada perro puede responder de manera diferente, es importante comenzar con la dosis más baja, controlar los resultados observados del perro y adaptarse a él. La mayoría de los productos ofrecerán sugerencias de dosificación.

El aceite de CBD para perros generalmente se administra por vía oral.

El formato más común en el que podemos encontrar el aceite de CBD es en forma de gotero por lo tanto será importante evitar poner el gotero directamente sobre la boca del *Perro* para evitar contaminaciones. Si se hace por descuido, límpialo bien después.

Si es posible, se recomienda administrarlo sin alimento, para una mayor absorción.

Como se debe comenzar con una dosis baja, es recomendable elegir un producto de CBD con un bajo porcentaje (Ej 3%).

Se tiene el antecedente de que los animales jóvenes necesitan dosis menores CBD que los más mayores.

9.3 Recomendaciones de dosis de la Cannabis medicinal en medicina veterinaria para perro

Los estudios sobre el uso de CBD para perros con artritis o convulsiones generalmente han utilizado una dosis entre 2-8 mg / kg, dos veces al día vía oral.

Se ha encontrado que esta dosis es segura y efectiva solo para las condiciones estudiadas (artritis y convulsiones). Pero todavía se necesita investigación adicional para evaluar las dosis necesarias para el CBD en el tratamiento de otras afecciones.

Sin embargo, el veterinario estadounidense Dr. Robert Silver licenciado en veterinaria en la Universidad Estatal de Colorado y experto en terapias con CBD para perro y Cannabis medicinal. ha realizado una gran cantidad de investigaciones sobre los efectos del Cannabis medicinal y el CBD en los animales, recomienda una dosis máxima de 1 mg de CBD por kg de peso corporal. La dosis máxima para un perro que pesa 10 kg sería de 10 mg de CBD por día.

Recomienda comenzar con una dosis de 0.1 mg/kg cada 12 horas (dos veces al día), siendo la dosis más baja durante una semana y observar los efectos. Muchas veces, una dosis baja funcionará bien. En el caso de no ver efecto recomienda subir a 0,25 mg/kg dos veces al día o ir subiendo según necesidad.

9.3.1 Ejercicio cálculo de dosis:

Tomando en cuenta que la información que viene en el producto: CBD 3% con una concentración de 30 mg/ml (1,2 mg/gota).

Si el perro pesa 10 kg, empezando por la dosis más baja de 0,1 mg/kg le corresponderían 1 mg dos veces al día, que teniendo en cuenta la concentración de cada gota (1,2 mg/gota) se calcula: $1/1,2 = 0,8$ gotas, es decir aproximadamente le correspondería una gota cada 12 horas.

10 Conclusiones

Para iniciar esta serie de conclusiones resulta trascendente puntualizar que el desarrollo de la medicina veterinaria cannabinoide durante los últimos tiempos ha sido muy grande, pero todavía falta un gran trecho por recorrer. Aún con todas las restricciones y obstáculos ya se tiene una robusta cantidad de información que permite abordar el uso del Cannabis de una manera mucho más formal en pacientes veterinarios. Un ejemplo es el estudio de las diferencias más marcadas que hay entre el SEC humano y el de los perros, que es el modelo clínico veterinario más común.

En la actualidad hay un aumento en el uso de Cannabis en las clínicas veterinarias de Europa y América gracias a la regulación que ha tenido la planta en diferentes contextos durante los últimos años. Pero hay dos conceptos claves que se deben tener en cuenta para pasar de una moda a una industria que genera salud desde una perspectiva ética y científica: el desarrollo de medicamentos que cumplan con las normas farmacológicas de cada contexto y la educación en medicina cannabinoide que reciban los veterinarios.

Por un lado, aún existen muchos vacíos en la reglamentación para el acceso informado y seguro a medicamentos de uso veterinario. Todavía existen países que no aprueban el uso médico del Cannabis. En muchos países que ya legislaron para usar el Cannabis medicinal no se incluyen de manera explícita a los médicos veterinarios ampliando la brecha de ignorancia que existe en el gremio. En otros países en donde el veterinario puede prescribir Cannabis no es fácil obtener medicamentos que cumplan con los estándares para medicina veterinaria y los medicamentos de uso humano son elevadamente costosos.

Es evidente la gran importancia que ha traído tanto a la medicina humana como a la veterinaria el descubrimiento y profundización del sistema cannabinoide. También se evidencia que los derivados de la planta de Cannabis juegan un papel fundamental para la salud de los animales. Es el momento, entonces, de formalizar los procesos legales y educativos que van a permitir a los propietarios de mascotas tomar la decisión

de tratar a sus animales de una manera más amigable. Y es que el Cannabis medicinal está cambiando la forma de hacer medicina, llevando al terapeuta cada vez más a hacer uso de la medicina individualizada y extendiendo a los pacientes nuevas terapias que les sean efectivas sin tener de por medio efectos adversos severos.

Bibliografía

- Adams I, Martin B. (1996) Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*; 91: 1585-614.
- Agnu (Asamblea General de las Naciones Unidas) (2016), Resolución aprobada por la Asamblea General el 19 de abril de 2016: Nuestro compromiso conjunto de abordar y contrarrestar eficazmente el problema mundial de las drogas (Ref. A/RES/S-30/1), Naciones Unidas, Nueva York.
- Atakan, Z., S. Bhattacharyya, P. Allen, R. Martín-Santos, J. A. Crippa, S. J. Borgwardt, P. Fusar-Poli, M. Seal, H. Sallis, D. Stahl, A. W. Zuardi, K. Rubia y P. McGuire (2013), «Cannabis affects people differently: intersubject variation in the psychotogenic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol: a functional magnetic resonance imaging study with healthy volunteers», *Psychol Med.*, 43 (6), pp. 1.255-1.267.
- Astorga L. (2015) *Drogas sin fronteras*. México: DeBolsillo.
- Bartner LR, McGrath S, Rao S, Hyatt LK, Wittenburg LA (2018) Pharmacokinetics of cannabidiol administered by 3 delivery methods at 2 different dosages to healthy dogs. *Can J Vet Res*; 82:178-183.
- Berman JS, Symonds C, Birch R (2004) Efficacy of two Cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomized controlled trial. *Pain*; 112: 299-306.
- Beutler J, Marderosian A. (1978) Chemotaxonomy of Cannabis. I. Crossbreeding between Cannabis sativa and C. ruderalis, with analysis of cannabinoid content. *Econ Bot*; 32: 387-94.
- Bewley-Taylor, David y Martin Jelsma (2012a), «Regime change: Re-visiting the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs», *International Journal on Drug Policy*, 23 (1), pp. 72-81.
- Bewley-Taylor, David y Martin Jelsma (2012b), «The UN drug control conventions. The limits of latitude», *Series on Legislative Reform of Drug Policies*, 18, TNI & IDPC, Ámsterdam/Londres.
- Bewley-Taylor, David, Tom Blickman y Martin Jelsma (2014), *The Rise and Decline of Cannabis Prohibition. The History of Cannabis in the UN Drug Control System and Options for Reform*, Transnational Institute y Global Drug Policy Observatory, Ámsterdam/Swansea.
- Bewley-Taylor, David, Martin Jelsma, Steve Rolles et al. (2016), *La regulación del Cannabis y los tratados de drogas de la ONU. Estrategias para la Reforma*. Informe conjunto elaborado por Canadian Drug Policy Coalition, Global Drug

Policy Observatory, International Centre on Human Rights and Drug Policy, Transform Drug Policy Foundation, TNI Drug & Democracy Program, y WOLA, Washington.

- Bhattacharyya, S., P. D. Morrison, P. Fusar-Poli, R. Martin-Santos, S. Borgwardt, T. Winton-Brown, C. Nosarti, C. M. O'Carroll, M. Seal, P. Allen, M. A. Mehta, J. M. Stone, N. Tunstall, V. Giampietro, S. Kapur, R. M. Murray, A. W. Zuardi, J. A. Crippa, Z. Atakan y P. K. McGuire (2010), «Opposite effects of delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology», *Neuropsychopharmacology*, 35 (3), pp. 764-74.
- Blake DR, Robson P, Ho M , Jubb RW, McCabe CS (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.
- Blumenaer, E. (2021) HR5657 – 117th Congress (2021-2022): Medical Marijuana Research Act URL: <https://www.congress.gov/bill/117th-congress/house-bill/5657>
- Bouso, José Carlos (2004), *Qué son las drogas de síntesis*, RBA-Integral, Barcelona.
- Buxton, Julia (2010), «The Historical Foundations of the Narcotic Drug Control Regime», en P. Keefer y N. Loayza (eds.), *Innocent Bystanders. Developing Countries and the War on Drugs*, Banco Mundial/Palgrave Macmillan, Washington DC/Nueva York.
- Camí J., D. Guerra, B. Ugena, J. Segura y R. de la Torre (1991), «Effect of subject expectancy on the THC intoxication and disposition from smoked hashish cigarettes», *Pharmacol Biochem & Behavior*, 40, pp. 115-119.
- Cansinos X. (2015) La marihuana de Colón. *La Vanguardia*. URL: <http://www.lavanguardia.com/local/barcelona/20150225/54427612364/la-marihuana-de-colon.html>.
- Casey SL, Atwal N, Vaughan CW (2017) Cannabis constituent synergy in a mouse neuropathic pain model. *Pain*; 158:2452-2460.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (01 de febrero de 2016). La secretaría de Salud aprueba dos permisos para importar un producto con cannabidiol. URL: <https://www.gob.mx/cofepris/prensa/la-secretaria-de-salud-aprueba-dos-permisos-para-importar-un-producto-con-cannabidiol-51312>

- Clarke R., Merlin M. (2013) Cannabis: evolution and ethnobotany. Berkeley: University of California Press.
- CNN Español (22 de diciembre 2015), «Juan Manuel Santos firma decreto que regula producción de marihuana medicinal», CNN, URL: <http://cnnespanol.cnn.com>
- Diario Oficial de la Federación (20 de agosto de 2009). secretaría de Salud de México. Decreto por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, del Código Penal Federal y del Código Federal de Procedimientos Penales. URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/ref/cpf/CPF_ref101_20ago09.pdf.
- Drug Enforcement Administration. Controlled Substances Act. URL: <https://www.dea.gov/drug-information/csa>
- Duran M (2005) Uso terapéutico de los cannabinoides. Eguzkilore; 19:139-149
- Eastwood, N., E. Fox y A. Rosmarin (2016), «A quiet revolution: Drug decriminalization across the globe», en Drugs, the Law and Human Rights, Release, Londres.
- Ecosoc (Consejo Económico y Social) (1950), «Informe de la Comisión del Estudio de las Hojas de Coca», Actas Oficiales, Duodécimo Período de Sesiones.
- Eichler, M., L. Spinedi, S. Unfer-Grauwer, M. Bodmer, C. Surber, M. Luedi y J. Drewe (2012), «Heat exposure of Cannabis sativa extracts affects the pharmacokinetic and metabolic profile in healthy male subjects», Planta Med., 78 (7), pp. 686-691.
- El Mundo (4 de mayo 2016), «Alemania regula la prescripción de Cannabis para enfermos graves». 4 de mayo. El Mundo, URL: www.wlmondo.es
- Elphick M. R. y M. Egertová (2005), «The Phylogenetic Distribution and Evolutionary Origins of Endocannabinoid Signalling», HEP, 168, pp. 283-297.
- ElSohly, M. y W. Gul (2014), Constitutens of Cannabis sativa, en R. G. Pertwee (ed.) (2014), Handbook of Cannabis, Oxford University Press, Oxford.
- Escohotado A. (1999) Historia general de las drogas. 7 ed. Madrid: Alianza Editorial.
- Fish H. (1984) H.R.5773 - 98th Congress (1983-1984): Sentencing Reform Act of 1984. URL: <https://www.congress.gov/bill/98th-congress/house-bill/5773?r=32>.
- Gabay M. (2013) The Federal Controlled Substances Act: schedules and pharmacy registration. Hosp Pharm; 48: 473-4.

- Galiazzo G, Giancola F, Stanzani A, Fracassi F, Bernardini C, Forni M, Pietra M, Chiocchetti R (2018) Localization of cannabinoid receptors CB1, CB2, GPR55, and PPARα in the canine gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol*; 150:187-205.
- Gamble L,J, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, VVakshlag JJ (2018) Pharmacokinetics, safety, and clinical efficacy of Cannabidiol treatment in osteoarthritic dogs. *Front Vet Sci*; 5:165.
- Garraty C. (2011) The origins of pottery as a practical domestic technology: evidence from the middle Queen Creek area, Arizona. *J Anthropol Archaeol*; 30: 220-34.
- García J. (2010) La disipada historia de la marihuana en México: 1492-2010. México: Eterno Femenino Ediciones.
- Gertsch, J., R. G. Pertwee y V. Di Marzo (2010), «Phytocannabinoids beyond the Cannabis plant-do they exist?», *Br J Pharmacol.*, 160 (3), pp. 523- 529.
- Godwin H. (1967) The ancient cultivation of hemp. *Antiquity*; 41: 42-9.
- Gould J. (2015) The Cannabis crop. *Nature*; 525: S2-3.
- Grund, J-P. y J. Brecksema (2013), «Coffee Shops and Compromise. Separated Illicit Drug Markets in the Netherlands», *Lessons from Drug Policy Series*, Open Society Foundations, Nueva York.
- Harvey DJ, Samara E, Mechoulam R (1991) Comparative metabolism of Cannabidiol in dog, rat and man. *Pharmacol Biochem Behav*; 40:523-532.
- Hazekamp A. (2015), *Introducción al Cannabis medicinal*, ICEERS, Barcelona.
- Hernández-Tinajero J, Rivera-Rivera J, Zenil L. (2013) *La mota: compendio actualizado de la marihuana en México*. Mexico: Mondadori.
- Hetzer, Hannah (2015), «New Canadian Prime Minister Plans to Legalize Marijuana», *Drug Policy Alliance Blog*, 20 de octubre.
- Hickenlooper GJW (2014). Experimenting with pot: the state of Colorado's legalization of marijuana. *Milbank Q*; 92: 243-9.
- Hindocha, C., T. P. Freeman, G. Schafer, C. Gardener, R. K. Das, C. J. Morgan y H. V. Curran (2015), «Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Cannabis users», *Eur Neuropsychopharmacol.*, 25 (3), pp. 325-334.

- Hindocha, C., T. P. Freeman, G. Schafer, C. Gardener, R. K. Das, C. J. Morgan y H. V. Curran (2015), «Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and their combination on facial emotion recognition: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Cannabis users», *Eur Neuropsychopharmacol.*, 25 (3), pp. 325-334.
- Hosking, R. D. y J. P. Zajicek (2008), Therapeutic Potential of Cannabis in Pain Medicine Disclosures, *Br J Anaesth.*, 101 (1), pp. 59-68
- IDPC (International Drug Policy Consortium) (2008), «The International Narcotics Control Board: Current Tensions and Options for Reform», IDPC Briefing Paper 7, IDPC, Londres.
- Jandhyala BS, Malloy KP, Buekley JP (1976a) Effects of acute administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on pulmonary hemodynamics on anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol*; 38:183-187.
- Jandhyala BS, Malloy KP, Buekley JP (1976b) Effects of chronic administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on the heart rate of mongrel dogs. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 14:201-204.
- Jelsma, Martin (2003), «Drugs in the UN system: the unwritten history of the 1998 United Nations General Assembly Special Session on drugs», *International Journal of Drug Policy*, 14 (2), pp. 181-195.
- Jelsma, Martin (2013), «La JIFE contra Uruguay: el arte de la diplomacia», Weblog Transnational Institute, Programa Drogas y Democracia, 17 de diciembre.
- Jiang H, Wang L, Merlin MD, Clarke RC, Pan Y, Zhang Y, et al. (2016) Ancient Cannabis burial shroud in a Central Eurasian cemetery. *Econ Bot*; 70: 213-21.
- JIFE (Varios Años), Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a (Varios Años), JIFE, Viena.
- Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT (2010) Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the Efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage*; 39: 167-179.
- Krajewski, Krzysztof (1999), «How flexible are the United Nations drug conventions?», *International Journal of Drug Policy*, 10 (4), pp. 329-338.
- Landa L, Sulcová A, Gbelec P (2016) The use of cannabinoids in animals and therapeutic implications for veterinary medicine: a review. *Vet Med-Czech*; 61 :111-122.
- McAllister, William (1991), «Conflicts of Interest in the International Drug Control System», *Journal of Policy History*, 4 (3), pp. 494-517.

- McAllister, William B. (2000), *Drug Diplomacy in the Twentieth Century*, Routledge, Nueva York.
- Maccarrone, M., I. Bab, T. B  r  , G. A. Cabral, S. K. Dey, V. Di Marzo, J. C. Konje, G. Kunos, R. Mechoulam, P. Pacher, K. A. Sharkey y A. Zimmer (2015), Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC, *Trends Pharmacol Sci.*, 36 (5), pp. 277-296.
- Martin-Santos, R., J. A. Crippa, A. Batalla, S. Bhattacharyya, Z. Atakan, S. Borgwardt, P. Allen, M. Seal, K. Langohr, M. Farr  , A. W. Zuardi y P. K. McGuire (2012), Acute effects of a single, oral dose of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) administration in healthy volunteers, *Curr Pharm Des.*, 18 (32), pp. 4.966-4.979.
- McGrath S, Bartner LR, Rao S, Packer RA, Gustafson DL (2019) Randomized blinded controlled clinical trial to assess the effect of oral cannabidiol administration in addition to conventional antiepileptic treatment on seizure frequency in dogs with intractable idiopathic epilepsy. *J Am Vet Med Assoc*; 254:1301-1308.
- Mead A. (1998) Proposition 215: a dilemma. *J. Psychoactive Drugs*; 30: 149-53.
- Miller R. (2004) Cannabis: a history. *Libr J*; 129: 126.
- Molina M (2008). El Cannabis en la historia: pasado y presente. *Cultura y Droga*; 13: 95-110.
- Murray R, Morrison P, Henquet C, Di Forti M. (2007) Cannabis, the mind and society: the hash realities. *Nat Rev Neurosci* 8: 885-95.
- N  jar A, Paullier J. (2015) México abre la puerta a la legalización de la marihuana. BBC News Mundo. URL:
http://www.bbc.com/mundo/noticias/2015/11/151104_mexico_marihuana_legalizacion_ludico_an.
- Nicoll R, Alger B. (2004) The brains own marijuana. *Sci Am*; 291: 68-75.
- Notejane M, Zunino C, Rodríguez A, Speranza N (2018) Derivados cannábicos para uso medicinal en niños, niñas y adolescentes: aportes para un uso responsable y seguro. SUP. Disponible en.
<https://www.sup.org.uy/2018/05/02/Cannabis>

- Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (2019), Uso médico del cannabis y los cannabinoides: preguntas y respuestas para la elaboración de políticas, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, Luxemburgo.
- Onudd (2016), Informe Mundial sobre las Drogas correspondiente al año 2015, ONUDD, Viena.
- Pain S. (2015) A potted history. *Nature*; 525: S10-1.
- Pérez R, Del Castillo A, Piccato P. (1997) Hábitos, normas y escándalo: prensa, criminalidad y drogas durante el porfiriato tardío. México: Ciesas;.
- Pérez R. (1999) Yerba, goma y polvoite. México: Era.
- Pérez R. (2016) Tolerancia y prohibición: aproximaciones a la historia social y cultural de las drogas en México 1840-1940. México: Debate.
- Pomahacova, B., F. Van der Kooy y R. Verpoorte (2009), Cannabis smoke condensate III: the cannabinoid content of vaporised Cannabis sativa, *Inhal Toxicol.*, 21 (13), pp. 1.108-1.112.
- Rivera V, Parra M. (2016) Cannabis: effects in the central nervous system. Therapeutic, societal and legal consequences. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*; 54: 626-34.
- Rodríguez A. (2012) Bosquejo histórico y uso social de la marihuana. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*; 55: 48-54.
- Rohrabacher D. (2014) H.Amdt.748 to H.R.4660 - 113th Congress (2013-2014). URL: <https://www.congress.gov/amendment/113th-congress/house-amendment/748>.
- Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ (2016). Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav*; 70(Pt B):319-327.
- Rudenko S. (1970) Frozen tombs of Siberia: the Pazyryk burials from Iron Age Horsemen. London: Dent.Sanders B. (2015) Text - S.2237 - 114th Congress (2015-2016): Ending Federal Marijuana Prohibition Act of 2015. URL: <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/senate-bill/2237/text>

- Russo E. (2005) Cannabis in India: ancient lore and modern medicine. In Mechoulam R, ed. Cannabinoids as therapeutics. Basel: Birkhäuser. p. 1-22.
- Russo, E. (2011), Taming THC: potential Cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects, *Br J Pharmacol.*, 163 (7), pp. 1.344- 1.364.
- Russo, E. B. (2016a), Beyond Cannabis: Plants and the Endocannabinoid System, *Trends Pharmacol Sci.*, 37 (7), pp. 594-605.
- Russo, E. B. (2016b), Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues, *Front Pharmacol.*, 7, p. 309.
- Russo, E. B. (2016c), Clinical Endocannabinoid Deficiency Reconsidered: Current Research Supports the Theory in Migraine, Fibromyalgia, Irritable Bowel, and Other Treatment-Resistant Syndromes, *Cannabis and Cannabinoid Research*, 1 (1), pp. 154-165.
- Salazar L. (1938) El mito de la marihuana. *Criminalia* 1938. URL: http://drogasmexico.org/textos/LSV_CRIMINALIA_DIC_1938.pdf.
- Salentijn E, Zhang Q, Amaducci S, Yang M, Trindade L. (2015) New developments in fiber hemp (*Cannabis sativa* L.) breeding. *Ind Crops Prod*, 68: 32-41.
- Samanta D (2019) Cannabidiol: A review of clinical efficacy and safety in epilepsy. *Pediatr Neurol*; 96:24-29.
- Samara E, Bialer M, Mechoulam R (1998) Pharmacokinetics of cannabidiol in dogs. *Drug Metab Dispos*; 16:469-472.
- Sánchez Avilés, José Carlos Constanza y Bouso (2015), «Ayahuasca: de la Amazonía a la aldea global», Policy Briefing 43, Fundación ICEERS/ Transnational Institute, Barcelona/Ámsterdam.
- Sarubbo L. (2009) Alteraciones de la memoria producidas por el uso de marihuana. *Rev Psiquiatr Urug*; 73: 83-98.
- Schmidt MR. (2014) ¿Qué es y con qué se compara la marihuana? México: Doce Pasos;.
- Schultes R. (1968) Marihuana. The first twelve thousand years. *J Ethnopharmacol*; 5: 115-6.
- Schluttenhofer C, Yuan L. (2017) Challenges towards revitalizing hemp: a multifaceted crop. *Trends Plant Sci*; 22: 917-29.
- Sosa S, Ingold A, Greno O, Schild C, Capelli A, Crosignani N, García y Santos C (2017) Estudio de la farmacocinética y farmacodinamia del delta-9-

- tetrahydrocannabinol (THC) en sangre y saliva de perros (*Cannis familiaris*)
Jornadas Técnicas Veterinarias. X, Montevideo, Uruguay, p.340-341.
- Staquet M, Gantt C, Machin D. (1978) Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clin Pharmacol Ther*; 23:397-401.
- Strauss E. (1995) Drogas-drogadicción: confusión y fronteras. *Revista Colombiana de Psicología*; 4: 77-82.
- Thies C. (1993), Register CA. Decriminalization of marijuana and the demand for alcohol, marijuana and cocaine. *Soc Sci J*; 30: 385-99.
- Thoumi, Francisco (2009), «La normatividad internacional sobre drogas como camisa de fuerza», *Nueva Sociedad*, 222, julio-agosto, pp. 42-59
- Thoumi, Francisco (2011), «Sueños de reforma de las políticas contra las drogas y del Régimen Internacional de Control de drogas», *Programa de Cooperación en Seguridad Regional*, Friedrich Ebert Stiftung, 37.
- Suárez L. y López G. (2002) Eugenesia, salud mental y tipología psicológica del mexicano. *Asclepio*; 54: 19-40.
- United States Department of Justice. Justice Department issues memo on marijuana enforcement. URL: <https://www.justice.gov/opa/pr/justice-department-issues-memo-marijuana-enforcement>
- Uprimy, R. (21 de diciembre 2013), «¿Y quién es el pirata de las drogas?», *El Espectador*, Colombia.
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J (2003) A preliminary controlled study to determine whether whole-plant Cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clin Rehabil*; 17:21-29.
- Zuardi AW. (2006) History of Cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr*; 28: 153-7.