

MEMORIAS INDEXADAS 2022

Proyectos de Investigación y Conferencias Magistrales



CANNAWORLDCONGRESS

Consolidación de experiencias investigativas en el área de la salud y procesos industriales del sector del cannabis medicinal a nivel mundial.

Tomo N°1 Proyectos de investigación y Conferencias Magistrales
3ª Edición agosto 2022

Publicación anual

Editada por el Observatorio de Investigación en Desarrollo Social y Medicinal
Financiada por Mercoagricola S.A.S

ISSN: 2665–1084 (En línea)

Medellín, Colombia



Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores de la publicación. Está permitida la reproducción total o parcial de esta obra y su difusión telemática respetando los derechos de autor siempre y cuando sea para uso personal de los lectores y no con fines comerciales.

Observatorio de Investigación en Desarrollo Social y Medicinal
Dirección: Calle 66 C No. 61 - 01 Bogotá, Colombia
Contacto: (+57 1) 305 477 4725

Mercoagricola S.A.S
Dirección: Carrera 43A # 3 sur-130 Medellín, Colombia
Contacto: (+57 4) 300 842 1756

Agradecimientos

Desde Mercoagricola, empresa organizadora del Cannaworldcongress y el Observatorio de Investigación en Desarrollo Social y Medicinal agradecemos a los siguientes autores quienes participaron de la convocatoria de proyectos de investigación presentada en esta tercera versión del evento y sin los cuales esta publicación no habría sido posible:

Alfaro Estefania; Aristizabal Claudia; Atitlán Alfonso; Bolaños Terán Nataly; Cubillos Paola; Gualteros Leydé; Jiménez J. Carlos; Matajira Elizeth; Mija Torres Lizardo; Navas Alejandro; Prialé Miranda Mariana; Rubio Jaramillo Eduardo; Ruiz Castaño David Stiven; Sánchez Herrera Santiago; Stahl Atonaidan Ericka; Stashenko Elena; Uribe Paula Tatiana; Vázquez M. Magdalena; Vicencio Julio.

Así mismo, se hace una mención especial en agradecimiento a los ponentes magistrales invitados por la empresa Mercoagricola quienes fueron fuentes de transmisión de conocimiento para la consecución de la información, edición y publicación de este ejemplar.

Alzamora Max; Artehortua Lucia; Carrillo Sandra; Cubillos Paola; Dall'Stella Paula; De Souza Crippa José Alexandre; Hanus Lumir; Hilerio Fernando; López López Alvin de Jesús; Morante Marcelo; Moreno-Sanz Guillermo; Peyraube Raquel; Radišič Božidar; Rodríguez Mariaca Hernan Dario; Ros Edelma; Santander Paola; Valenzuela Ruben.

Por último, se realiza un agradecimiento especial a todo el equipo de la Universidad de Antioquia por brindar su aval académico en la realización del Cannaworldcongress 2022.

Presentación

La publicación del libro de memorias indexadas CANNAWORLD CONGRESS 2022 Consolidación de experiencias investigativas en el área de la salud y procesos industriales del sector del cannabis medicinal a nivel mundial, presenta los resultados del trabajo desarrollado por los investigadores nacionales e internacionales que participaron como conferencistas centrales dentro del desarrollo de este evento académico.

En esta tercera versión, el libro se fundamenta en las acciones y procesos metodológicos desarrollados en torno al uso y producción del cannabis medicinal, enmarcados en las líneas de fortalecimiento de procesos industriales en donde se presentan los resultados de investigaciones (totales o preliminares) relacionados con actividades de innovación para el desarrollo de buenas prácticas de manufactura, planteamiento de indicadores de gestión y/o procesos de mejora continua de la cadena productiva del cannabis medicinal: semilla, cultivo, fabricación, distribución (importación y/o exportación), estado del arte en endocannabinoides, cannabis y cannabinoides presentando resultados de investigaciones (totales o preliminares) relacionados con tratamientos de pacientes con enfermedades neurodegenerativas; trastornos de conducta, alimentación y del estado del ánimo; enfermedades autoinmunes y/o enfermedades huérfanas, así como el tratamiento de pacientes con sintomatologías como dolor crónico, inapetencia, entre otros, que vinculan endocannabinoides, cannabis y/o cannabinoides y legislación e investigación con el acercamiento a la correcta lectura e interpretación de la reglamentación establecida para la producción, uso e investigación del cannabis medicinal en Colombia.

De esta forma, se contribuye a la divulgación del conocimiento entre académicos, investigadores, empresarios y demás personas interesadas en la actualización de la información entorno al cannabis medicinal, que permita la construcción de redes de trabajo colaborativo y la generación de nuevo conocimiento

Índice General

Capítulo 1.....	1
Proyectos de investigación.....	1
Uso de Cannabis como tratamiento en pacientes con Trastorno de ansiedad generalizada atendidos en una Clínica de Lima Perú.....	2
Uso de extracto <i>full spectrum</i> rico en cbd en epilepsia resistente a tratamiento por complejo esclerosis tuberosa; a propósito de un caso.....	15
Barreras para la adopción del cannabis como medicinas percibidas por profesionales de la salud y su impacto en la calidad de la atención de los pacientes: revisión narrativa de la literatura.....	21
Formulación herbal-mineral en base a cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada sobre la memoria operativa de adultos: ensayo clínico aleatorizado.....	42
Polimorfismos del CYP450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico de Caldas.	52
Análisis de fitocannabinoides en muestras de alimentos y material vegetal por GC/FID, HPLC/DAD y UHPLC-Q-ESI (+/-)- ORBITRAP.....	61
Oncología: Cannabis y tratamientos alternativos complementarios en pacientes oncológicos en el Ecuador.....	64
Conformación del Comité Departamental de la Cadena Productiva de Cannabis Medicinal Industrial de Antioquia.....	77
Capítulo 2.....	83
Conferencias magistrales	83
Educación sobre el cannabis para profesionales y pacientes en Eslovenia.....	84
Patrones de prescripción y desenlaces clínicos asociados al uso de dos formulaciones orales de cannabis en el tratamiento multimodal del dolor crónico en pacientes colombianos.....	92
Avances del sector de cannabis medicinal en Canadá: Enseñanzas para Latinoamérica.....	110
Cannabinoides seguridad y efectos adversos	130
Capítulo 3.....	133
Presentaciones conferencias.....	133

Capítulo 1

Proyectos de investigación

Uso de Cannabis como tratamiento en pacientes con Trastorno de ansiedad generalizada atendidos en una Clínica de Lima Perú

Estefania Alfaro Cuadros; Mariana Prialé Miranda; Ericka Stahl Atonaidán

Resumen: La planta de cannabis se utiliza con fines médicos desde la época antigua. Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide, se ha estudiado las aplicaciones clínicas de sus principales compuestos, entre ellos el cannabidiol (CBD). Un aumento reciente en las publicaciones científicas ha encontrado evidencia preclínica y clínica que documenta el valor del CBD en algunos trastornos neuropsiquiátricos, como la epilepsia, la ansiedad, y esquizofrenia. El CBD ha demostrado potencial para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, con un inicio de acción temprano y la ausencia de efectos adversos graves; y debido a los cambios en la regulación del cannabis en países de América Latina, se están desarrollando más estudios en la materia. El objetivo es estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes atendidos con cannabis medicinal en un centro médico en Lima. Estudio observacional, transversal y descriptivo realizado con las historias clínicas de 81 pacientes evaluados en un centro médico con el diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada que recibieron tratamiento con cannabinoides. Se describen los quimiotipos, la respuesta subjetiva al tratamiento, posología y los efectos adversos al tratamiento con cannabinoides. Se utilizó estadística de resumen con uso de frecuencias, porcentajes y medianas; también se empleó tablas de frecuencia para presentar visualmente los resultados en conjunto. La muestra final consistió en 32 pacientes adultos en quienes se evidenció una mediana de la edad de 39 años y 56.25 % fueron hombres. El 93.75% de los pacientes recibieron el tratamiento con una única vía de administración, siendo la vía sublingual la más utilizada. El quimiotipo mayormente utilizado fue CBD de amplio espectro en un 90.62%. Solo 20 pacientes cumplieron con reportar la escala de ansiedad; de estos pacientes, el 54,55 % refirió una ansiedad en 10 en la primera consulta y este valor sólo se repitió en el 5% de los pacientes tras una primera reevaluación.

INTRODUCCIÓN

La planta del cannabis ha sido cultivada y utilizada por sus beneficios industriales y medicinales desde la época antigua, actualmente se sabe que se compone de más de 400 compuestos, y entre ellos hay más de 140 conocidos como cannabinoides (Botsford et al., 2020).

Entre los más estudiados, el cannabidiol (CBD), ha demostrado en estudios preclínicos que interactúa con el sistema endocannabinoide en la modulación y mantención de la homeostasis celular y de la modulación de la transmisión involucrada en el manejo de los estados emocionales por su acción en las áreas cerebrales involucradas (Saito et al., 2010). El Trastorno de Ansiedad Social Generalizada (SAD) es una de las condiciones asociada al deterioro en el ajuste social a los aspectos habituales de vida diaria, mayor discapacidad, disfunción y pérdida de productividad (Bergamaschi et al., 2011). Se calcula que, en el mundo, un 3,6% de la población padece de un trastorno de ansiedad con mayor incidencia en la región de las Américas (OPS,2017).

Los tratamientos farmacológicos de primera línea para los trastornos de ansiedad tienen una tasa de respuesta limitada, con un 40 a 60% de los pacientes con síntomas residuales (Bandelow et al., 2008). Después del dolor crónico no oncológico, la salud mental es una de las razones más

comunes para usar medicamentos cannabinoides (Lucas & Walsh, 2017). En la última década, en los estudios retrospectivos, se reportan mejoría en los síntomas de ansiedad, aunque este no sea el motivo principal del tratamiento con cannabis (Banerjee et al., 2022), (Corroon Jr et al., 2017), (Reinarman et al., 2011), (Vidot et al., 2020). Los estudios clínicos a la fecha son escasos, sin embargo, en ellos se observó que cannabis principalmente CBD reduce la ansiedad, con efectos adversos leves y buena tolerancia (Bergamaschi et al., 2011), (de Faria et al., 2020), (Zuardi et al., 1993).

En el Perú, desde el 2017 está permitido el uso médico del cannabis, y es debido a ello y a la creciente educación social y de los profesionales de la salud, que los pacientes consultan por su uso en diversas condiciones médicas; el presente estudio responde a la falta de datos que evalúen las características de los pacientes con que están recibiendo este tipo de tratamientos y se planteó como objetivo estudiar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada que fueron tratados con cannabis en un centro médico de terapias integrales en Lima, Perú, en el periodo de Setiembre 2020 a Marzo 2021.

MÉTODO

2.1 Diseño y Procedimientos

Estudio de enfoque cuantitativo, observacional, descriptivo y de corte transversal realizado a partir de los registros físicos y electrónicos de los pacientes adultos atendidos por ansiedad en una clínica de terapias integrales tratados con cannabidiol de amplio espectro como complemento al tratamiento habitual para la ansiedad. Se incluyó a todos los pacientes > 25 años que acudieron al centro médico en búsqueda de tratamiento para la ansiedad y cuyo diagnóstico se realizó mediante evaluación clínica seguida de medidas psicológicas de referencia como la Escala Visual Análoga. Se incluyeron las historias de pacientes que tuvieron mínimo una reevaluación posterior a la primera consulta en el periodo del estudio. Se excluyó a los pacientes que hablaban otras lenguas diferentes al español, con antecedente de abuso de sustancias, gestantes o en lactancia materna, con enfermedad cardiovascular no controlada, con antecedentes de esquizofrenia en la familia o brotes psicóticos en primera línea de consanguinidad y con Insuficiencia Hepática Crónica. Los pacientes incluidos en el estudio iniciaron tratamiento con CBD de amplio espectro en presentación de aceite para vía oral, cuya dosis y titulación fue determinada a criterio del médico tratante. Todos los pacientes continuaron con su medicación habitual.

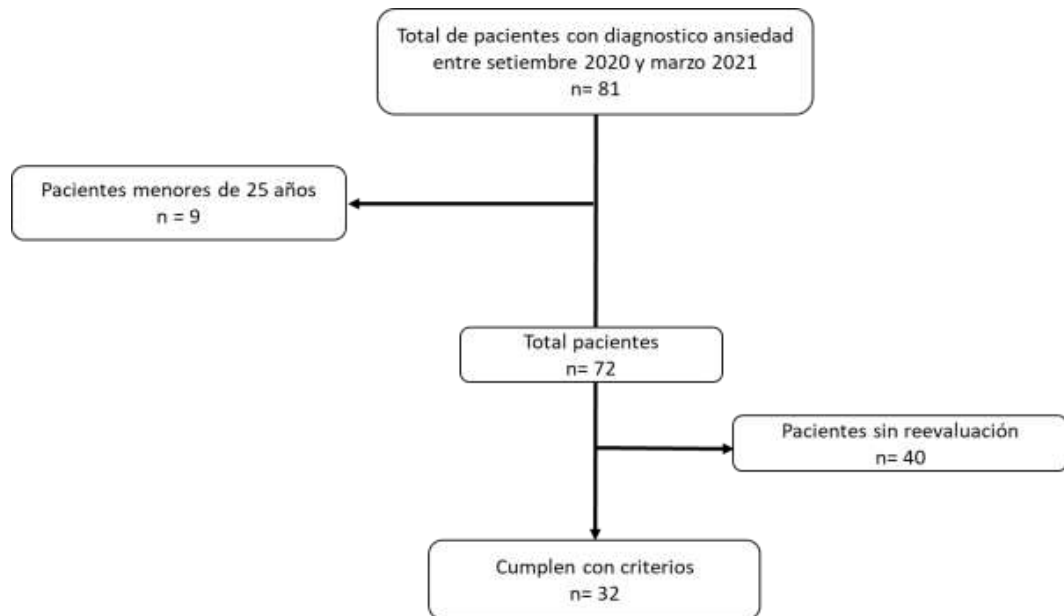
2.2 Muestra

El Centro Médico Cannahope está localizado en Lima, Perú, y cuenta con servicios de medicina general, medicina funcional e integrativa y especialidades como neurología; además de profesionales en nutrición, psicología y yoga. El tratamiento con cannabis y sus derivados ha sido incorporado en Cannahope dos años antes del presente estudio, sobre la base de investigaciones existentes y experiencia del profesional tratante.

El marco muestral estuvo constituido por 32 pacientes adultos que fueron tratados consecutivamente con un producto derivado de cannabis con predominio de CBD de amplio

espectro en el periodo de marzo a septiembre de 2021.

Figura N°1. Diagrama de flujo que describe la inclusión de pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.



Fuente: Autores

2.3 Descripción de variables

La ansiedad fue el objetivo de medición principal del presente estudio. Otras características que se evaluaron fueron la edad, el sexo, el consumo previo de cannabis, la actividad física, el tipo de derivado de cannabis utilizado y los efectos adversos. Se utilizó la Escala Verbal Numérica de 0 a 10; como instrumento para la medición objetiva de la ansiedad de los pacientes (Noguera et al., 2009).

Los eventos adversos al tratamiento con CBD de amplio espectro fueron evaluados a través de la reevaluación del paciente en la consulta de control y se documentaron en la historia clínica. Para la estratificación del producto derivado de cannabis en quimiotipos se utilizó la clasificación propuesta por investigador Ernest Small, rectificada por un comité de expertos en la Farmacopea de Estados Unidos en 2016, donde se describe al cannabis según basado en el perfil de sus metabolitos. Quimiotipo I se refiere a productos con altas concentraciones de THC, quimiotipo II concentraciones intermedias tanto de THC como CBD y quimiotipo III son productos con concentraciones altas en CBD (Sarma et al., 2020).

2.4 Análisis estadístico de los datos

Los datos se extrajeron del software de historias clínicas del centro médico con la colaboración del área de informática; se recopiló en una base de datos, la cual incluyó: número de identificación (anonimato), datos demográficos, antecedentes personales, uso previo de cannabis, medicamentos habituales, actividad física o pasatiempos, tratamiento, reevaluaciones y eventos adversos. El preprocesamiento y limpieza de la base de datos se realizaron con el uso del software estadístico

Excel 2016 y Stata versión 16.0.

2.5 Aprobación de comité de ética y consentimiento para participar

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) en Lima, Perú, con el código de registro: 001-2022-PRO99. Se renunció al consentimiento informado debido a la naturaleza de no intervención del estudio y el análisis retrospectivo de los datos.

2.6 Tratamiento

De los 32 pacientes que cumplieron con al menos una reevaluación en el periodo del estudio, el quimiotipo más usado fue CBD de amplio espectro; también, la concentración más frecuente de cannabinoide administrada fue 50 mg/ml. Este quimiotipo fue consumido, principalmente, por vía sublingual con una mediana de dosis inicial en 7.5 mg/día y una frecuencia de 3 administraciones por día. Cabe resaltar, que esta dosificación tuvo una titulación en reevaluaciones posteriores.

El 93.75% (n=30) de los pacientes consumió un único quimiotipo 2 pacientes consumieron dos quimiotipos. El 90.62% recibió tratamiento con cannabis quimiotipo III, sólo el 10% (n=3) pacientes recibieron tratamiento con Quimiotipo II. A dos pacientes se les indicó más de una vía de administración (la inhalada y oral), aparte de la vía sublingual, que fue la vía más recomendada.

RESULTADOS

3.1 Características sociodemográficas

Los pacientes, la mediana de la edad de los pacientes de la muestra fue de 39 años (rango = 25-85 años), el 56.25% eran del sexo masculino; y el 34.38% refirió haber tenido un consumo previo del cannabis. El resto de las características se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes con ansiedad

Sexo (n=32)			
Femenino	14	43.75%	
Masculino	18	56.25%	
Edad	X	Rango	
	39	25-85	
Consumo Previo de Cannabis			
No	21	65.63%	
Sí	11	34.38%	
Actividad Física			
No	13	40.63%	
Sí	19	59.38%	

Fuente: Autores

El 21.05% de la población estudiada tenían como comorbilidad insomnio, el 15.78% presentaba enfermedad de Parkinson y el 15.78% dolor crónico. El resto de las comorbilidades se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades

	n	%
Diabetes Mellitus	2	10.52
Dolor crónico	3	15.78
Migraña	1	5.26
Parkinson	3	15.78
Síndrome de intestino irritable	1	5.26
Artritis Reumatoide	1	5.26
Endometriosis	1	5.26
HTA	1	5.26
Insomnio	4	21.05
Hipotiroidismo	1	5.26
Trastorno ansioso depresivo	1	5.26
TOTAL	19	100

Fuente: Autores

3.2 Valoración basal de escalas numéricas de dolor y ansiedad

En una medición basal, se evidencia que la mayoría de los pacientes reportó ausencia de dolor (71.88 %); por el contrario, el 54,55% refirió una ansiedad 10/10. El resto de los pacientes reportó ansiedad en el rango entre 5 a 9. El resto de los puntajes se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Medición basal de escalas de valoración subjetiva

#	Escala del dolor		Escala de ansiedad	
	n = 32	%	n = 22	%
0	23	71.88	0	0.00
1	0	0.00	0	0.00
2	1	3.13	0	0.00
3	2	6.25	0	0.00
4	1	3.13	0	0.00
5	0	0.00	1	4.55
6	0	0.00	1	4.55
7	2	6.25	3	13.64

#	Escala del dolor		Escala de ansiedad	
	n = 32	%	n = 22	%
8	1	3.13	5	22.73
9	0	0.00	0	0.00
10	2	6.25	12	54.55

Fuente: Autores

3.3 Tratamiento basal

El 93.75% (n=30) de los pacientes recibieron una única vía de administración siendo la vía sublingual la más utilizada.

Tabla 4. Características del tratamiento basal

Vías de administración	n	%
Única	30	100
Sublingual	29	96.67
Vaporizada	1	3.33
Múltiple	2	100
Sublingual + vaporizada	1	50.00
Sublingual + oral	1	50.00
Quimiotipo		
Único	30	100
CBD de amplio espectro (Q3)	27	90.00
THC/CBD (Q2)	3	10.00
Múltiple	2	100
CBD de amplio espectro (Q3) + THC (Q1)	1	50.00
CBD de amplio espectro (Q3) + THC/CBD (Q2)	1	50.00
Frecuencia de administración		
Quimiotipo único		
Una vez al día	1	3.33
Dos veces al día	8	26.67
Tres veces al día	21	70.00
Quimiotipo múltiple		
Una vez al día	1	50.00
Por razón necesaria (PRN)	1	50.00
Concentración de cannabinoide		
Quimiotipo único		

Vías de administración	n	%
20 mg/ml	1	3.13
30 mg/ml	3	10.00
50 mg/ml	19	63.33
100 mg/ml	6	20.00
150 mg/ml	1	3.33
<u>Quimiotipo múltiple</u>		
30 mg/ml	1	50.00
20 mg/ml	1	50.00
Dosis (mg/día) *	7.5	1.5 - 45

Fuente: Autores

3.4 Valoración de escalas numéricas de dolor y ansiedad en su primera reevaluación

De los 32 pacientes, solo en 20 pacientes se reportó los cambios en la escala de ansiedad. Inicialmente el 54.5 % de los pacientes refirió ansiedad de 10/10; sin embargo, luego de la reevaluación solo 5% reportó esa valoración. En la evaluación inicial el 36.37% de los pacientes, valoraron su ansiedad entre 7 -8/10, luego de la reevaluación estos valores solo representan el 20%. El 75% de todos los reevaluados se encuentran entre 3 y 6/10 después de iniciado el tratamiento.

Tabla 5. Medición en primera reevaluación de escalas de valoración subjetiva

Escala numérica	Escala del dolor		Escala de ansiedad	
	n = 3	%	n = 20	%
0	0	0.00	0	0.00
1	0	0.00	0	0.00
2	1	3.33	0	0.00
3	0	0.00	3	15.00
4	1	3.33	4	20.00
5	0	0.00	4	20.00
6	0	0.00	4	20.00
7	0	0.00	3	15.00
8	1	3.33	1	5.00
9	0	0.00	0	0.00
10	0	0.00	1	5.00

3.5 Tratamiento en la primera reevaluación

De los 32 pacientes que cumplieron con al menos una reevaluación en el periodo del estudio, el quimiotipo más usado fue CBD de amplio espectro; también, la concentración más frecuente de

cannabinoide administrada fue 50 mg/dl. Este quimiotipo fue consumido, principalmente, por vía sublingual con una mediana de dosis inicial en 22.5 mg/día y una frecuencia de 3 administraciones por día. Cabe resaltar, que esta dosificación tuvo una titulación en reevaluaciones posteriores.

Un total de 28 pacientes consumió un único quimiotipo, y 2 pacientes consumieron dos quimiotipos. La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con derivado de cannabis quimiotipo III, sólo el 3.57% % (n=1) pacientes recibieron tratamiento con Quimiotipo II. A dos pacientes se les indicó más de una vía de administración (la inhalada y oral), aparte de la vía sublingual, que fue la vía más recomendada.

Tabla 6. Características del tratamiento en la primera reevaluación

Vías de administración	n = 32	%
<u>Única</u>	n = 30	100
Sublingual	30	100
<u>Múltiple</u>	n = 2	100
Sublingual + oral	2	100
Quimiotipo		
<u>Único</u>	n = 30	100
CBD de amplio espectro (Q3)	25	83.33
THC/CBD (Q2)	3	10.00
THC de amplio espectro (Q1)	1	3.33
CBD aislado (Q3)	1	3.33
<u>Múltiple</u>	n = 2	100
CBD de amplio espectro (Q3) + CBD aislado	2	100.00
Frecuencia de administración		
<u>Quimiotipo único</u>	n = 31	100
Dos veces al día	8	25.81
Tres veces al día	22	70.97
Cuatro veces al día	1	3.23
<u>Quimiotipo múltiple</u>	n = 1	100
Dos veces al día + Una vez al día	1	100.00
Concentración de cannabinoide		
<u>Quimiotipo único</u>	n = 30	100
25 mg/ml	1	3.33
30 mg/ml	3	10.00
50 mg/ml	17	56.67
70 mg/ml	2	6.67

100 mg/ml	7	23.33
<u>Quimiotipo múltiple</u>	<i>n</i> = 2	100
50 mg/ml + 30 mg/ml	2	100.00
Dosis (mg/día) *	22.5	5 - 187.5

Nota: se describe como vía sublingual para el derivado de cannabis tipo aceite y vía oral para derivado tipo goma.

Fuente: Autores

3.6 Efectos adversos

No se informaron eventos adversos graves después de la administración de cannabis oral. El 17.85 % (n=5) de los pacientes manifestó presentar eventos adversos. Hubo dos pacientes que manifestaron presentar más de un evento adverso. Los mareos y la somnolencia fueron los eventos adversos que con mayor frecuencia se reportaron, mientras que la boca seca y las náuseas fueron los que tuvieron menor frecuencia de reporte.

DISCUSIÓN

Los pacientes buscan cada vez más el uso del cannabis como herramienta terapéutica para tratar una amplia gama de condiciones médicas y mejorar su calidad de vida, esto a pesar de las dificultades para el acceso para uso con fines terapéuticos en el Perú.

Se trata de un estudio retrospectivo peruano en usuarios de Cannabis medicinal donde se analiza las características sociodemográficas de los pacientes. Si bien los resultados no permiten hacer inferencias a la población general con diagnóstico de ansiedad, con los resultados del presente estudio se plantea la hipótesis que el uso de cannabis medicinal podría favorecer al manejo de los síntomas de ansiedad.

En nuestro estudio, se observó que la población usuaria de cannabis para ansiedad fue en su mayoría del sexo masculino, (56.25%) y la edad promedio de los pacientes fue de 39 años, estos resultados se asemejan a los publicados en revisiones similares (Reiman, 2007), (Sakal et al., 2022).

El 59% de la población del estudio realizaban ejercicio físico antes de su primera consulta; Se ha demostrado una relación directa entre la activación del sistema endocannabinoide, la actividad física y un estado de bienestar (Amatriain-Fernández et al., 2021), (Desai et al., 2022). Este resultado es muy prometedor y podría ser un indicador de que las personas que buscan el uso médico de cannabis están considerando otras intervenciones que utilizamos en medicina integral (Roizen & Roizen, 2017). Hace falta estudios clínicos que describan objetivamente los efectos del tratamiento con cannabis asociado al ejercicio físico.

El tratamiento con cannabis se sabe que es complejo, debido a la variedad de cannabinoides y las diferentes concentraciones de preparados que se puede utilizar; además, se habla hoy en día de una medicina personalizada, en donde cada paciente puede lograr a utilizar una dosis única, a pesar de compartir el diagnóstico con otros. Un porcentaje significativo de pacientes iniciaron con quimiotipo 3 predominante en CBD, similar a lo utilizado en otros estudios de cannabis y ansiedad (Martin et al., 2021), (Rapin et al., 2021), (Shannon et al., 2019). Sin embargo, hubo pacientes que

iniciaron con el quimiotipo 2 y 1; y con dosis inicial que varía de 1.5 a 45 mg/día. Esto corroboraría lo mencionado anteriormente.

En algunos estudios retrospectivos se incluyen todos los beneficios que siente el paciente al utilizar cannabis y generalmente el efecto ansiolítico es uno de los mayormente reportados (Mahabir et al., 2021). Son considerables los cambios auto percibidos en la ansiedad de los pacientes en nuestro estudio, y consideramos la necesidad de replicarlo en una población mayor. Reiteramos la seguridad del cannabis como opción terapéutica, viendo que sólo el 17.85% de los pacientes presentaron mareos y somnolencia como principales eventos adversos; siendo hallazgos similares a los reportados en otros estudios, y dando la oportunidad de incluir una opción terapéutica más ante la crisis global de salud mental (Moltke & Hindocha, 2021) (Chesney et al., 2020).

Este estudio sugiere que el tratamiento con cannabidiol tendría un impacto beneficioso en los adultos con ansiedad; y podría ser una opción terapéutica para quienes la padecen en el Perú. Se requieren más estudios con mayor población y rigor metodológico

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Los resultados del presente estudio deben ser interpretados de forma responsable, debido a que se trató de un estudio observacional que no puede establecer relación causa-efecto en cuanto al uso de cannabis y la mejoría de los pacientes. Al ser una muestra reducida de pacientes, no se pudo realizar un análisis bivariado y pruebas de hipótesis para detectar posibles asociaciones.

La escala numérica verbal utilizada no está validada, sin embargo, logra objetivar en un estudio reducido como el nuestro, y el cuestionario ideal a utilizar es el STAI (Abend et al., 2014). En particular, estos resultados se basan completamente en el reporte subjetivo de los participantes al momento de la reevaluación. No se consideró la inclusión de otras variables que pudieran haber influenciado en los cambios de la valoración de ansiedad, entre ellas: tratamiento concomitante (benzodiazepinas, Inhibidores de la recaptación de serotonina), comorbilidades, hábitos nocivos, nivel socioeconómico, nivel de educación.

RECOMENDACIONES

A medida que los medicamentos y el tratamiento con cannabinoides vuelve a incluirse en el arsenal terapéutico; es esencial que los médicos comprendan mejor el ámbito de uso y la seguridad y tolerancia de los derivados del cannabis. Consideramos necesario un registro homogéneo en los datos requeridos para evaluar la ansiedad en las diversas instituciones que brinden atención y acompañamiento médico en el tratamiento con cannabis; así como realizar estudios de mayor rigor metodológico con el objetivo de responder a las hipótesis resultantes posterior a la evaluación descriptiva del presente estudio.

Contribuciones

Estefania Alfaro-Cuadros: Idea del estudio, adquisición de datos, diseño del estudio, redacción

del artículo y análisis estadístico, revisión crítica de su contenido intelectual. Mariana Prialé-Zevallos: Idea del estudio, adquisición de datos, diseño del estudio, redacción del artículo y análisis estadístico, revisión crítica de su contenido intelectual. Ericka I. Stahl-Atonaidán: Diseño del estudio, redacción del artículo y análisis estadístico, revisión crítica de su contenido intelectual

Conflictos de Intereses

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Agradecemos a Raquel Peyraube, que influyó en los autores para investigar la temática del cannabis. Ana Karina Hurtado Márquez, quien con sus experiencia y conocimientos en Psiquiatría contribuyó en el análisis de la escala de ansiedad. Max Alzamora y Francesca Brivio por permitir la revisión de historias clínicas del centro Cannahope. William J. Araujo-Banchon por su apoyo en análisis de datos estadístico.

Financiamiento

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de ninguna agencia de financiación en el sector público, comercial o sin fines de lucro.

REFERENCIAS

- Abend, R., Dan, O., Maoz, K., Raz, S., & Bar-Haim, Y. (2014). Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(4), 447–453.
- Amatriain-Fernández, S., Budde, H., Gronwald, T., Quiroga, C., Carreón, C., Viana-Torre, G., Yamamoto, T., Imperatori, C., Machado, S., & Murillo-Rodríguez, E. (2021). The Endocannabinoid System as Modulator of Exercise Benefits in Mental Health. *Current Neuropharmacology*, 19(8), 1304.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Möller, H.-J., Disorders, W. T. F. on T. G. for A. O.-C. P.-T. S., Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., & Kasper, S. (2008). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders—first revision. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 9(4), 248–312.
- Banerjee, R., Erridge, S., Salazar, O., Mangal, N., Couch, D., Pacchetti, B., & Sodergren, M. H. (2022). Real world evidence in medical cannabis research. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 56(1), 8–14.
- Bergamaschi, M. M., Queiroz, R. H. C., Chagas, M. H. N., de Oliveira, D. C. G., de Martinis, B. S., Kapczinski, F., Quevedo, J., Roesler, R., Schröder, N., & Nardi, A. E. (2011). Cannabidiol reduces the anxiety induced by simulated public speaking in treatment-naïve social phobia patients. *Neuropsychopharmacology*, 36(6), 1219–1226.
- Botsford, S. L., Yang, S., & George, T. P. (2020). Cannabis and cannabinoids in mood and anxiety disorders: impact on illness onset and course, and assessment of therapeutic potential. *The American Journal on Addictions*, 29(1), 9–26.
- Chesney, E., Oliver, D., Green, A., Sovi, S., Wilson, J., Englund, A., Freeman, T. P., & McGuire, P. (2020). Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*, 45(11), 1799–1806.
- Corroon Jr, J. M., Mischley, L. K., & Sexton, M. (2017). Cannabis as a substitute for prescription drugs—a cross-sectional study. *Journal of Pain Research*, 10, 989.

- de Faria, S. M., de Moraes Fabrício, D., Tumas, V., Castro, P. C., Ponti, M. A., Hallak, J. E. C., Zuardi, A. W., Crippa, J. A. S., & Chagas, M. H. N. (2020). Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a Simulated Public Speaking Test in patients with Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(2), 189–196.
- Desai, S., Borg, B., Cuttler, C., Crombie, K. M., Rabinak, C. A., Hill, M. N., & Marusak, H. A. (2022). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise on the endocannabinoid system. *Cannabis and Cannabinoid Research*, *7*(4), 388–408.
- Lucas, P., & Walsh, Z. (2017). Medical cannabis access, use, and substitution for prescription opioids and other substances: A survey of authorized medical cannabis patients. *International Journal of Drug Policy*, *42*, 30–35.
- Mahabir, V. K., Smith, C. S., Vannabouathong, C., Merchant, J. J., & Garibaldi, A. L. (2021). Comparing medical cannabis use in 5 US states: a retrospective database study. *Journal of Cannabis Research*, *3*(1), 1–12.
- Martin, E. L., Strickland, J. C., Schlien, N. J., Munson, J., Jackson, H., Bonn-Miller, M. O., & Vandrey, R. (2021). Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial. *Frontiers in Psychiatry*, 1554.
- Moltke, J., & Hindocha, C. (2021). Reasons for cannabidiol use: a cross-sectional study of CBD users, focusing on self-perceived stress, anxiety, and sleep problems. *Journal of Cannabis Research*, *3*(1), 1–12.
- Noguera, A., Centeno, C., Carvajal, A., Portela Tejedor, M. A., Urdirroz, J., & Martínez, M. (2009). Spanish “fine tuning” of language to describe depression and anxiety. *Journal of Palliative Medicine*, *12*(8), 707–712.
- Organización Panamericana De La Salud OPS. (2017). *Depresión y otros trastornos mentales comunes. Estimaciones sanitarias mundiales*. <https://iris.paho.org/Bitstream/Handle/10665.2/34006/PAHONMH17005-%20spa.Pdf?Sequence=1&isAllowed=y>.
- Rapin, L., Gamaoun, R., El Hage, C., Arboleda, M. F., & Prosk, E. (2021). Cannabidiol use and effectiveness: real-world evidence from a Canadian medical cannabis clinic. *Journal of Cannabis Research*, *3*(1), 1–10.
- Reiman, A. (2007). Medical Cannabis patients: Patient profiles and health care utilization patterns. *Complementary Health Practice Review*, *12*(1), 31–50. <https://doi.org/10.1177/1533210107301834>
- Reinarman, C., Nunberg, H., Lanthier, F., & Heddleston, T. (2011). Who are medical marijuana patients? Population characteristics from nine California assessment clinics. *Journal of Psychoactive Drugs*, *43*(2), 128–135.
- Roizen, M. F., & Roizen, J. D. (2017). The Role of Exercise in Integrative Preventive Medicine. In R. H. Carmona & M. Liponis (Eds.), *Integrative Preventive Medicine* (p. 0). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780190241254.003.0011>
- Saito, V. M., Wotjak, C. T., & Moreira, F. A. (2010). Pharmacological exploitation of the endocannabinoid system: new perspectives for the treatment of depression and anxiety disorders? *Brazilian Journal of Psychiatry*, *32*, 57–514.
- Sakal, C., Lynskey, M., Schlag, A. K., & Nutt, D. J. (2022). Developing a real-world evidence base for prescribed cannabis in the United Kingdom: preliminary findings from Project Twenty21. *Psychopharmacology*, *239*(5), 1147–1155.
- Sarma, N. D., Wayne, A., ElSohly, M. A., Brown, P. N., Elzinga, S., Johnson, H. E., Marles, R. J., Melanson, J. E., Russo, E., & Deyton, L. (2020). Cannabis inflorescence for medical purposes: USP considerations for quality attributes. *Journal of Natural Products*, *83*(4), 1334–1351.
- Shannon, S., Lewis, N., Lee, H., & Hughes, S. (2019). Cannabidiol in anxiety and sleep: a large

- case series. *The Permanente Journal*, 23.
- Vidot, D. C., Islam, J. Y., Camacho-Rivera, M., Harrell, M. B., Rao, D. R., Chavez, J. V, Ochoa, L. G., Hlaing, W. M., Weiner, M., & Messiah, S. E. (2020). The COVID-19 cannabis health study: Results from an epidemiologic assessment of adults who use cannabis for medicinal reasons in the United States. *Journal of Addictive Diseases*, 39(1), 26–36.
- Zuardi, A. W., Cosme, R. A., Graeff, F. G., & Guimarães, F. S. (1993). Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *Journal of Psychopharmacology*, 7(1_suppl), 82–88.

Uso de extracto *full spectrum* rico en cbd en epilepsia resistente a tratamiento por complejo esclerosis tuberosa; a propósito de un caso

Lizardo Mija Torres¹

¹ Neurólogo, Centro Médico Cannahope, Lima Perú

Resumen: La epilepsia refractaria es una condición muy frecuente en pacientes afectados por el complejo Esclerosis Tuberosa, un síndrome neurocutáneo caracterizado por la presencia de hamartomas en diferentes órganos incluido el sistema nervioso central. El tratamiento convencional es con fármacos anticonvulsivos, generalmente se requiere más de dos y la colocación de dispositivos de estimulación del nervio vago, con resultados parciales en el control de las crisis epilépticas. Se presenta el caso de un paciente resistente al tratamiento anticonvulsivo con ácido valproico, topiramato y portador de estimulador vago, al que se le administró por vía sublingual un extracto *full spectrum* rico en Cannabidiol (CBD) en tres etapas consecutivas con dosis de 0.5 mg, 1mg y 2 mg por kg por día cada una. Antes de iniciar el tratamiento, se obtuvo el promedio semanal de sus 4 tipos de crisis más frecuentes y se le comparó con los promedios semanales en cada etapa y se encontró una respuesta favorable del 28.29%, 39.63% y 76.46% de reducción de sus crisis epilépticas respectivamente, con mejores resultados en las crisis con componente motor. Se observó además un efecto adicional, una mejoría de su estado de ánimo y sociabilidad. No se observaron efectos adversos, ni alteraciones en los niveles de ácido valproico y enzimas hepáticas.

Palabras Clave: Complejo esclerosis tuberosa, epilepsia resistente al tratamiento, Cannabidiol

INTRODUCCIÓN

El Complejo Esclerosis Tuberosa es un trastorno hereditario autosómico dominante que se produce por las mutaciones de los genes TSC1 y el TSC2 en un 85% de los casos, habiendo pacientes con el fenotipo de la enfermedad sin estas mutaciones. Clásicamente el cuadro clínico se presenta en una triada de crisis epilépticas, bajo coeficiente intelectual y lesiones dérmicas de tipo angiofibromas. Afecta simultáneamente órganos como el cerebro, el corazón, los riñones, los ojos y la piel, generando de esta forma una gran morbilidad y mortalidad entre los afectados. (Cammarata-Scalisi, 2018) (Guillen, 2004)

Hasta hace unos años no existía muchas alternativas para el tratamiento de las crisis epilépticas, pero con el descubrimiento del Sistema Endocannabinoide (SEC) y sus receptores CB1 y CB2 que actúan como moduladores de varios sistemas del organismo se comenzó a utilizar el Cannabidiol (CBD) para el tratamiento de estas epilepsias resistentes a tratamiento. En estos ensayos se han utilizado productos en base a CBD purificado, pero no se han usado extractos *full spectrum* ricos en CBD. Estos extractos tienen menos del 2% de Tetrahidrocannabinol (THC) y contienen todos los componentes de la planta, se enriquecen con CBD y se comercializan de acuerdo con la cantidad de CBD, expresado en miligramos por mililitro, así tenemos extractos con 50 mg/ml (5%) 100 mg/ml (10%) y 200 mg/ml (20%). Estos extractos según la teoría del Efecto Entourage o Sequito podrían tener una mejor acción antiepiléptica o modular la acción de los cannabinoides mayores. (Rosenberg, 2015).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente varón de 20 años, que desde el 2do día después de su nacimiento presenta crisis motoras con cianosis y crisis de llanto con extensión de sus extremidades acompañadas de lagrimeo intenso 8-10 veces durante el día. Es evaluado por un servicio de cardiología donde se le encuentra un mixoma adherido a pared izquierda del septum interventricular basal, el servicio de nefrología sin particularidades a destacar y un Servicio de Neurología donde se le diagnostica Complejo Esclerosis Tuberosa por la presencia de manchas hipocrómicas, angiofibromas faciales y crisis epilépticas. Se le inicia el tratamiento con ácido valproico con una muy buena respuesta. Se agregan crisis clónicas generalizadas y tónico clónicas generalizadas además de mucha agresividad, con conductas de auto y heteroagresividad (se mordía y mordía a las personas cercanas). A la edad de 11 años es evaluado por un Servicio de Psiquiatría, donde se diagnostica, retardo mental de moderado a severo y psicosis orgánica, indicándose el uso de quetiapina y clonazepan, logrando de ese modo disminuir sus síntomas a rangos tolerables. Las crisis epilépticas recrudecen a pesar del uso de carbamezepina, fenitoina, fenobarbital, lamotrigina, clobazam lacosamida y pregabalina. A los 15 años debido a la resistencia a tratamiento de las crisis, se le implanta un estimulador vagal con el que se logra controlar un 50% de las crisis y una mejoría relevante de su comportamiento. En la actualidad está en tratamiento con ácido valproico, topiramato, clonazepan y quetiapina.

El paciente es producto de una gestación controlada y un parto institucional sin complicaciones. En su desarrollo psicomotriz demora en caminar y hablar y logró cursar hasta el tercer año de educación primaria en un colegio para niños con discapacidades mentales. Este proceso educativo debió ser suspendido por la presencia de las crisis epilépticas y los problemas de comportamiento. No tiene antecedentes de otras enfermedades. En los antecedentes familiares maternos se reporta un primo hermano con autismo y un sobrino nieto con esquizofrenia paranoide, por parte paterna, hay un sobrino con síndrome de Down. No hay antecedentes de contactos con pesticidas y metales pesados.

El examen físico actual muestra un paciente despierto, inatento con lenguaje reducido, casi telegráfico con alteraciones de la sintaxis. Se constatan alteraciones en la capacidad de ejecutar ordenes ejecutivas simples y complejas y la falta de capacidad de nombrar objetos o especímenes de conocimiento directo e indirecto, no ha desarrollado la capacidad de la lectura y la escritura. Reconoce y discrimina objetos y figuras familiares, pero sin verbalización. Esta preservada su capacidad de identificar los sonidos y localizar su fuente de origen. Memoria a corto y largo plazo muy disminuida. Presenta alteraciones del comportamiento caracterizados por conductas estereotipadas, tales como bamboleo, fascinación por los objetos y alteraciones de la conducta social. La función motora esta conservada y mantiene la coordinación para la locomoción y el vestir. La función sensitiva no es evaluable. Pulmones, corazón, abdomen y extremidades dentro de limites normales. Presencia de angiofibromas faciales y manchas hipocrómicas en región dorsal y piernas.

Los resultados de sus exámenes de laboratorio actuales previos al tratamiento con un extracto *full spectrum* rico en CBD muestran: Hemograma: hemoglobina 12.7, hematocrito 38, leucocitos

8,100, abastionados 0, segmentados 61, linfocitos 36, monocitos 2, eosinófilos 1, bastones 0. Bioquímica: glucosa 71, urea 30, creatinina 0.78, bilirrubina total 0.93, bilirrubina directa 0.22, bilirrubina indirecta 0.71, TGO 13, TGP 26, FA 117, proteínas totales 7.40, albumina 4.10, globulinas 3.30. Examen de orina: color ámbar, aspecto ligeramente turbio, glucosa negativa, proteínas negativo, bilirrubinas negativo, cuerpos cetónicos negativo, células escasas, leucocitos 3 x c, hematíes 2 x c, gérmenes escasos, no cilindros. Dosaje de ácido valproico: 62.3 ug/ml (rango terapéutico: 50-100 ug/ml).

El estudio de video-electroencefalograma digital de 12 horas muestra: registro anormal por la presencia de ritmos cerebrales lentificados configurando una disfunción cortico subcortical difusa. Se evidencia descargas repetitivas casi semiperiodicas de ondas agudas y punta onda generalizadas altamente epileptogénicas. También se evidencian dos eventos ictales que se inician en las regiones bifronto-temporales para luego generalizarse sin mostrar predominio. El estudio de Resonancia Magnética Nuclear del encéfalo muestra: presencia de múltiples tuberomas corticales y nódulos subependimarios periventriculares.

Imagen 1. Angiofibromas faciales; Imagen 2. Parche Shagreen; Imagen 3. Macula hipocrómica



El objetivo de la presentación de nuestro caso es mostrar que se puede conseguir resultados con extractos *full spectrum* rico en Cannabidiol (CBD) en dosis de 2 mg/kg/días similares a los encontrados con el uso de Cannabidiol (CBD) puro a dosis de 10-50 mg/kg/día, reportados en varios ensayos clínicos.

METODOLOGIA

El procedimiento para administrar el tratamiento comenzó con estandarizar los tipos de crisis que presentaba, en coordinación con los familiares, ayudados por videos caseros grabados por ellos. Se identifico 4 tipos de crisis que presentaba el paciente y se entregó a los familiares un diario de crisis, donde ellos anotaban diariamente todas las crisis que observaban. Esta primera etapa duro dos meses luego de los cuales se inició la primera etapa del tratamiento. Las crisis se clasificaron de la siguiente manera:

- Crisis tipo 1: crisis tónico-clónica generalizadas
- Crisis tipo 2: crisis no motoras con alteración de la conciencia (parciales complejas)
- Crisis tipo 3: crisis parciales motoras
- Crisis tipo 4: crisis hipermotoras

Para encontrar el promedio de crisis semanales y que puedan ser comparados los periodos de observación con los periodos con dosis diferentes del extracto *full spectrum* rico en CBD se utilizó la formula:

$$PR = \frac{PCA-PCT}{PCA} \times 100$$

En nuestro paciente luego del periodo de observación sin tratamiento (semana 1 a la 8), se inició un periodo de cuatro semanas usando un extracto *full spectrum* rico en CBD a dosis de 0.5 mg/kg/día (semana 9 a la 12), seguido inmediatamente de otro periodo de 4 semanas con dosis de 1 mg/kg/día (semana 13 a la 16) y se terminó con un periodo de 4 semanas (semana 17 a la 20) con dosis de 2 mg/kg/día. Para la valoración final de los resultados se usaron los siguientes promedios: un resultado de 100% Excelente, 75% Muy bueno, 50% Bueno y menos de 50% resultado no significativo.

Como se puede apreciar en la tabla el porcentaje de cambio, en el periodo con dosis de 0.5 mg/kg/día utilizando un extracto *full spectrum* rico en CBD, en relación con el periodo de observación sin tratamiento, fue en general de 28.29% de mejoría, con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1, fue de 11.11 %, para las crisis tipo 2 fue negativo de -12.73 %, para las crisis tipo 3 fue de 62.50 % y para las crisis tipo 4 fue de 52.29%. En el periodo con dosis de 1 mg/kg/día utilizando un extracto *full spectrum* rico en CBD, fue en general de 39.63% de mejoría, con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1 fue de 66.66%, para las crisis tipo 2 fue negativo de -18.37%, para las crisis tipo 3 fue de 67.50% y para las crisis tipo 4 fue de 42.74%. Para el periodo con dosis de 2 mg/kg/día, el resultado general fue del 76.46% con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1 de 100%, para las crisis tipo 2 de 10.87, para las crisis tipo 3 fue 95.00% y para las crisis tipo 4 fue de 100%. Estos resultados son similares a los encontrados en un ensayo clínico usando CBD puro a dosis entre los 10-20 mg/kg/día en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento por complejo esclerosis tuberosa y también a los resultados en epilepsia resistente al tratamiento en enfermedad de Dravet y en síndrome de Lennox Gastaut. (Thiele, 2021) (Devinsky, 2017) (Devinsky, 2018).

RESULTADOS

Como se puede apreciar en la tabla 1 el porcentaje de cambio, en el periodo con dosis de 0.5 mg/kg/día utilizando un extracto *full spectrum* rico en CBD, en relación con el periodo de observación sin tratamiento, fue en general de 28.29% de mejoría, con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1, fue de 11.11 %, para las crisis tipo 2 fue negativo de -12.73 %, para las crisis tipo 3 fue de 62.50 % y para las crisis tipo 4 fue de 52.29%. En el periodo con dosis de 1

mg/kg/día utilizando un extracto *full spectrum* rico en CBD, fue en general de 39.63% de mejoría, con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1 fue de 66.66%, para las crisis tipo 2 fue negativo de -18.37%, para las crisis tipo 3 fue de 67.50% y para las crisis tipo 4 fue de 42.74%. Para el periodo con dosis de 2 mg/kg/día, el resultado general fue del 76.46% con los siguientes resultados parciales; para las crisis tipo 1 de 100%, para las crisis tipo 2 de 10.87, para las crisis tipo 3 fue 95.00% y para las crisis tipo 4 fue de 100%. Estos resultados son similares a los encontrados en un ensayo clínico usando CBD puro a dosis entre los 10-20 mg/kg/día en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento por complejo esclerosis tuberosa y también a los resultados en epilepsia resistente al tratamiento en enfermedad de Dravet y en síndrome de Lennox Gastaut. (Thiele, 2021) (Devinsky, 2017) (Devinsky, 2018).

Tabla 1. Porcentaje de Respuesta (PR) al Tratamiento

	Crisis Tipo 1	Crisis Tipo 2	Crisis Tipo 3	Crisis Tipo 4	TOTAL
PCA	2.25	8.87	10.00	2.62	23.75
PCT 0.5	2.00	10.00	3.75	1.25	17.00
Porcentaje de cambio	11.11	-12.73	62.50	52.29	28.29
PCT 1 mg	0.75	10.50	3.25	1.50	16.00
Porcentaje de cambio	66.66	-18.37	67.50	42.74	39.63
PCT 2 mg	0	8	0.5	0	2.5
Porcentaje de cambio	100	10.87	95	100	76.46

PR: promedio de respuesta

PCA: promedio de crisis por semana antes del tratamiento

PCT 0.5: Promedio de crisis por semana con tratamiento 0.5 mg/kg/día

PCT 1: Promedio de crisis por semana con tratamiento 1 mg/kg/día PCT

2: Promedio de crisis por semana con tratamiento 2 mg/kg/día

CONCLUSIONES

En uso de extractos *full spectrum* ricos en CBD en epilepsias resistentes a tratamiento, tiene evidencia por estudios de etiqueta abierta que tiene buenos resultados, como terapia add-on al tratamiento antiepiléptico convencional. En el caso de nuestro paciente se utilizó un extracto *full spectrum* rico en CBD, en tres periodos de 4 semanas de duración con dosis de 0.5/kg/día, 1 mg por kg por día y 2 mg/kg/día, obteniendo una respuesta general aceptable del 28.29% y 39.63% y 76.46% con mejores resultados en las crisis con componente motor. Adicionalmente los familiares observación un mejor estado de ánimo y sociabilidad, buena tolerancia al fitoterapéutico sin alteraciones en la función hepática. Es evidente que los resultados obtenidos justifican continuar ensayando con extractos *full spectrum* ricos en CBD con menos del 2% de THC en dosis crecientes de CBD en pacientes con epilepsia resistente a tratamiento.

REFERENCIAS

- Cammarata- Scalisi, (2018). Hallazgos clínicos y epidemiológicos en la neurofibromatosis tipo 1 y el complejo esclerosis tuberosa en una serie de pacientes pediátricos. *Bol Med. Hosp. Infant*, 287-294.
- Devinsky, (2017). Trial of Cannabidiol for Drug-resistant Seisures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med*, 2011-2020.
- Devinsky, (2018). Fort the GWPCAARE3 Study Group. *N Engl J Med*, 1888-1897.
- Guillen, (2004). Esclerosis tuberosa: experiencia en pacientes pediátricos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Dignostico*, 199-204
- Rosenberg, (2015). Cannabinoids and Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 747-768.
- Thiele, (2021). For the GWPCARE6 Study Group. *JAMA Neurology*, 285-292.

Barreras para la adopción del cannabis como medicinas percibidas por profesionales de la salud y su impacto en la calidad de la atención de los pacientes: revisión narrativa de la literatura

Paola Cubillos, M,D, N.D¹

¹*Pensist Plant Medicine Research & Consulting*

Resumen: Factores sociales y culturales sobre los productos basados en cannabinoides, sumados a la gran cobertura mediática sobre los potenciales terapéuticos del cannabis medicinal, aumentan el interés de la sociedad y los pacientes en esta herramienta terapéutica. Este alto interés da pie a una situación inusual y potencialmente confusa para los médicos y profesionales de la salud, dada la falta de evidencia científica para la aplicación de estos productos en muchas condiciones clínicas. A esta situación se pueden sumar confusiones de orden regulatorio, reticencia de entes científicos, expectativas de los pacientes, falta de educación de los profesionales de la salud, las cuales pueden afectar la calidad de la atención médica de los pacientes que solicitan ser tratados o serían candidatos por tratar con cannabis medicinal. **Objetivos:** Examinar y describir la literatura existente relacionada a las barreras reportadas por médicos y profesionales de la salud para la adopción del cannabis como medicina y el impacto de estas en la atención de los pacientes con patologías que podrían ser tratadas con cannabinoides. **Metodología:** Se realizó un resumen narrativo de la literatura sintetizando los hallazgos en artículos revisados por pares seleccionados luego de hacer las búsquedas en bases de datos computarizadas, búsquedas manuales y textos autorizados enfocados en las percepciones y actitudes de los médicos y profesionales de la salud sobre el cannabis medicinal, y en particular aquellos estudios que reportaban las barreras que impactan la adopción del cannabis medicinal y su efecto en la calidad del cuidado que pacientes que serían candidatos a tratamientos basados en cannabinoides. Se hizo un análisis cualitativo para extraer los temas más comunes y se describieron los resultados de acuerdo con los mismos. **Resultados:** Este análisis de las barreras existentes reportadas en la literatura revela que, en general, los médicos y profesionales de la salud de múltiples países enfrentan importantes barreras para la adopción del cannabis medicinal, y estas radican en la falta de educación, falta de evidencia clínica, falta de confianza en su conocimiento, así como preocupaciones legales, sobre el costo del medicamento, y los estigmas que existen al emplear una sustancia psicoactiva en el contexto clínico. Estos resultados son contextualizados con el impacto que la presencia de estas barreras tiene sobre los pacientes, y ofrece comentarios relevantes para la región latinoamericana.

Palabras Clave: Cannabis Medicinal, Cannabinoides, Cannabidiol, Percepciones, Actitudes, Necesidades Educativas, Barreras para la Adopción, Médicos, Profesionales de la Salud, Atención Médica, Revisión Narrativa, Latinoamérica.

INTRODUCCIÓN

El cannabis como herramienta terapéutica ha sido usado desde tiempos ancestrales (Russo 2007), sin embargo, a raíz de los movimientos prohibicionistas de las sustancias psicoactivas del siglo XX, su uso terapéutico y exploración científica fueron abandonados (Bourgeois 2008). Grupos de pacientes alrededor del mundo, desde pacientes con VIH en EEUU en los años 90 (Furler et al. 2004) hasta madres de niños con epilepsia y otros trastornos del desarrollo en Chile (Salech 2018) han impulsado la conversación sobre los efectos terapéuticos, al punto de que los productos derivados del cannabis alrededor del mundo han sido regulados con fines terapéuticos en muchas jurisdicciones, aún sin contar con la evidencia científica que suele

existir para la aprobación de medicamentos para uso humano.

Estos factores sociales, y la ausencia de evidencia científica sobre los productos basados en cannabinoides existentes, sumados con la gran cobertura mediática sobre los potenciales terapéuticos del cannabis medicinal (Häuser et al. 2019) aumentan el interés de la sociedad y los pacientes en esta herramienta terapéutica, generando una situación inusual y potencialmente confusa para los médicos y profesionales de la salud. A esta situación se pueden sumar confusiones de orden regulatorio, reticencia de entes científicos, expectativas de los pacientes, falta de educación de los profesionales de la salud, las cuales pueden afectar la calidad de la atención médica de los pacientes que solicitan ser tratados o serían candidatos por tratar con cannabis medicinal.

Por lo tanto, es importante analizar las percepciones de los médicos y profesionales de la salud sobre el uso terapéutico del cannabis, entender cuáles son los retos percibidos o experimentados, y formular estrategias y herramientas para abordarlos. El conocimiento y el desarrollo de las competencias apropiadas sobre un método terapéutico es esencial para poder informar a los pacientes sobre las características de este y facilitar el proceso de consentimiento informado, y también es un factor determinante de los desenlaces seguros con su implementación (Carayon and Wood 2010).

1.1 Objetivo

Examinar y describir la literatura existente relacionada a las barreras reportadas por médicos y profesionales de la salud para la adopción del cannabis como medicina y el impacto de estas en la atención de los pacientes con patologías que podrían ser tratadas con cannabinoides.

METODOLOGIA

Se realizó un resumen narrativo de la literatura sintetizando los hallazgos en artículos revisados por pares seleccionados luego de hacer las búsquedas en bases de datos computarizadas, búsquedas manuales y textos autorizados enfocados en las percepciones y actitudes de los médicos y profesionales de la salud sobre el cannabis medicinal, y en particular aquellos estudios que reportaban las barreras que impactan la adopción del cannabis medicinal y su efecto en la calidad del cuidado que pacientes que serían candidatos a tratamientos basados en cannabinoides. Se hizo un análisis cualitativo para extraer los temas más comunes y se describieron los resultados de acuerdo con los mismos

2.1 Fuentes de datos

Se utilizaron combinaciones de estrategias de búsqueda con los temas “cannabis medicinal”, “cannabinoides”, “adopción”, “obstáculos”, “barreras”, “aceptación”, “cuidado centrado en el paciente”, “calidad de atención”, y “conflictos de interés”. Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos Medline y Premedline (1966-Febrero 2022), Embase (1980-Febrero 2022), CINAHL Plus, LILACS, PAIS Index, International Pharmaceutical Abstracts, Web of Science, Scopus y Google Scholar.

Estrategia de búsqueda: “Attitude to Health”[Mesh] OR “Health Knowledge, Attitudes, Practice”[Mesh] OR “Patient Dropouts”[Mesh] OR “Patient Participant*”[Mesh] OR “Patient Satisf*”[Mesh] OR “Patient near2 Satisfy*” OR “Physician*”[Mesh] OR “Patient near2 Prefer*” OR “Physician-Patient Relations”[Mesh] OR “Practice Patterns, Physicians”[Mesh] OR “Medically Underserved Area”[Mesh] OR “Refus* to Treat”[Mesh] OR “Attitude of Health Personnel”[Mesh] OR “Attitude of Health Work*” OR “Refus* to Treat”[Mesh]

Selección de estudios: Se incluyeron fuentes publicadas en formato impreso o en Internet, disponible en inglés y en español y que contuviese texto relacionado con la pregunta de investigación en términos explícitos. Se revisaron los títulos y resúmenes de las citas identificadas en las bases de datos bibliográficas y la búsqueda en Internet, y se incluyeron las referencias según su relevancia.

RESULTADOS

Basados en los resultados de las búsquedas, se han podido identificar barreras para la adopción para tres grupos de interesados en el desarrollo del cannabis como medicina para los médicos, personal de enfermería, químicos farmacéuticos. La mayoría de los estudios analizados a continuación tratan las percepciones y actitudes de los médicos, tanto generales y especialistas, como médicos en proceso de entrenamiento. Se seleccionaron para este análisis 4 revisiones sistemáticas, 3 estudios cualitativos, y 1 estudio cuantitativo, al igual que dos estudios llevados a cabo en Latinoamérica.

Mediante una revisión sistemática de estudios que analizaron las percepciones y actitudes de médicos de atención primaria y médicos del entorno hospitalario (Rønne et al. 2021) (Tabla 1) se reveló que entre 49 a 95% de los médicos en los estudios identificados han recibido preguntas de sus pacientes sobre cannabis medicinal, mientras que alrededor de 78% de médicos se sentían incómodos identificando las indicaciones del cannabis medicinal, la dosificación y el método de prescripción. Esta revisión también reveló que, entre un 64% a un 90% de los médicos carecen de conocimiento sobre el cannabis medicinal, tanto sobre los beneficios como los efectos adversos, y aunque entre 46% y 95% de los médicos en estos estudios eligen prescribir cannabis, no se sienten confiados en su conocimiento para usarlo en el tratamiento de sus pacientes.

Con respecto a las creencias en los efectos positivos y negativos del uso del cannabis, los médicos encuestados refieren que ven al sistema de medicina convencional como el ideal y que el cannabis medicinal falla en cumplir los estándares de la medicina basada en la evidencia, señalando la falta de evidencia científica sobre seguridad y eficacia. Sin embargo, estas barreras son menos relevantes y existe un mayor apoyo al uso del cannabis como medicina en contextos de dolor y cuidado paliativo cuando otros métodos tradicionales se han intentado. Dos de los estudios incluidos en esta revisión reportó que algunos médicos temen que los pacientes que solicitan cannabis medicinal puedan estar solicitándolo para fines no médicos. Rønne et al. (2021) concluyen que esta revisión sistemática demuestra que tanto médicos especialistas como de atención primaria que tienen experiencia en la prescripción de cannabis medicinal “están

más convencidos de sus beneficios y menos preocupados por sus efectos adversos” y que por lo tanto experiencia directa tiene un impacto directo en sus opiniones, y esta experiencia puede convertirse en un facilitador para proporcionar cannabis medicinal.

Hordowicz et al. (Hordowicz et al. 2021), realizaron una revisión sistemática sobre el conocimiento, actitudes y patrones de prescripción de cannabis y medicinas cannabinoides de trabajadores de la salud europeos (Tabla 1). En la mayoría de los estudios incluidos, los trabajadores de la salud demostraron apoyar el uso de cannabinoides y el deseo de incorporarlos en la práctica clínica. Con respecto al nivel de conocimientos, los médicos tendían a calificar su conocimiento como bajo, mientras que los estudiantes de medicina reportaron tener mayor conocimiento, en particular los estudiantes de medicina que habían reportado una historia de uso personal de cannabis. Los médicos encuestados reportaron que el cannabis puede ser de utilidad en cuidados paliativos, oncología, esclerosis múltiple y dolor crónico, y en menor frecuencia, VIH, enfermedades autoinmunes, glaucoma y epilepsia.

Los profesionales de la salud encuestados identificaron barreras para la prescripción como efectos adversos, tanto físicos como de salud mental, el potencial de abuso del cannabis y/o aumento de consumo no médico. Entre las preocupaciones sobre la seguridad de los cannabinoides, se identificaron complicaciones psiquiátricas, como riesgo de esquizofrenia, alucinaciones, paranoia fueron mencionadas por el 50% de los participantes en la mayoría de los estudios. También se mencionaron potenciales problemas legales para el médico prescriptor como barreras, entre ellas, la falta de conocimiento de las regulaciones existentes

Los autores de esta revisión sistemática llaman la atención a la falta de estudios de los países más poblados de Europa, como Alemania y el Reino Unido. Sin embargo, los 10 estudios incluidos dan información sobre la ausencia de la confianza suficiente para prescribir y asesorar a sus pacientes. También revela una falta de acceso a fuentes formales y no sesgadas de educación y entrenamiento, y en varios de los estudios incluidos, se identifican los medios de comunicación como las principales fuentes de información, incluyendo internet, lo que genera preocupaciones frente a la credibilidad de las fuentes, lo que puede traducirse en falta de uso del cannabis medicinal en la práctica clínica, según los autores (Hordowicz et al. 2021)

Weisman y Rodríguez (Weisman and Rodríguez 2021) recopilaron los resultados de 40 estudios, para un total de 15200 participantes. Estas respuestas fueron agregadas para responder siete preguntas como: “¿ud. Tiene confianza en su nivel de conocimiento con respecto a los efectos en la salud del cannabis?”, “¿debería existir más material educativo disponible sobre el cannabis medicinal?” y “¿está ud. Preocupado sobre el potencial de dependencia/adicción del cannabis?”.

Sobre la confianza en el nivel de conocimiento sobre los efectos en la salud, 41% de los encuestados confiaba en su conocimiento sobre los efectos del cannabis (rango 5-80%), y en general, los estudiantes de medicina reportaron una mayor confianza en su conocimiento (58%) vs. los profesionales médicos (33%). Sobre la necesidad de la disponibilidad de más material

educativo sobre cannabis medicinal, 86.2% de los participantes creen que debería existir más material educativo sobre el cannabis medicinal, y 75% reportaban deseo de obtener más educación. Por último, acerca de la preocupación por el potencial de adicción/dependencia, 57.8% de 3876 encuestados expresaron esta preocupación (Weisman and Rodríguez 2021).

Tabla 1. Características y resultados de revisiones sistemáticas.

Autores/ Año	# estudios	Países	Estudios incluidos	Profesionales de la salud	Percepciones de uso clínico	Preocupaciones/ posibles barreras
Rønne et al, 2021 (Rønne et al., 2021)	21	EEUU, Canada Israel Irlanda Australia	Cualitativo- entrevistas (n=2) Cuantitativo s- encuestas (n-19)	Médicos generales, reumatología oncología psiquiatría algesiología dermatología Otras	Entre 10%-95% están dispuestos a prescribir, en particular aquellos con experiencia.	Falta de conocimiento de efectos clínicos - riesgos y beneficios. médicos especialistas en adicciones revelaron mayor renuencia
Hordowicz et al, 2021 (Hordowicz, Klimkiewicz , Jarosz, Wysocka, & Jastrzębska, 2021)	10	Irlanda Polonia Bielorrusia Rusia Noruega España	Cuantitativo - encuestas	Médicos generales y especialistas. Estudiantes de medicina, farmacia, enfermería, nutrición	Apoyo del cannabis como medicina	No existe la suficiente confianza para la prescripción o para aconsejar a sus pacientes. No reciben suficiente entrenamiento/educa ción. Falta de fuentes de información formales y no sesgadas.
Weisman y Rodríguez, 2021 (Weisman & Rodríguez, 2021)	40	EEUU Israel Canada Irlanda Australia Serbia	Cuantitativo - encuestas	Médicos generales, especialistas, estudiantes de medicina	Entre 43-92% consideran que el cannabis tiene utilidad terapéutica	33% profesionales médicos reportan confianza en su conocimiento sobre CM vs. 58% de estudiantes 86.% creen que deberían tener más acceso a materiales educativos sobre CM, 75% deseaban más educación 58.8% revelaron preocupación con el potencial adictivo del cannabis

Autores/ Año	# estudios	Países	Estudios incluidos	Profesionales de la salud	Percepciones de uso clínico	Preocupaciones/ posibles barreras
Gardiner et al, 2019 (Gardiner, Singleton, Sheridan, Kyle, & Nissen, 2019)	26	EEUU, Canadá, Israel, Irlanda, Australia	Cuantitativo - encuestas	Profesionales de medicina, farmacéutica, enfermería y otros	Apoyo general al cannabis como medicina por todos los profesionales (estudios más antiguos mostraban menos apoyo - apoyo varía por jurisdicción - más apoyo por parte de especialistas que de médicos generales)	Conocimiento auto percibido en áreas legislativas y clínicas fue consistentemente pobre. Los encuestados resaltaron la necesidad de más educación e información de fácil acceso. Preocupaciones de daño directo al paciente (riesgos psiquiátricos, interacciones medicamentosas) Daño indirecto (temor que el cannabis esté siendo obtenido por fines médicos como una fachada para otro tipo de usos)

Gardiner et al, en su revisión sistemática del 2019, (Tabla 1) establecieron 3 preguntas de investigación a responder (Gardiner et al. 2019): 1. ¿Cómo se sienten los profesionales de la salud sobre el uso del cannabis medicinal en la práctica clínica? 2. ¿Qué conocimientos tienen los profesionales de la salud sobre el cannabis medicinal? 3. ¿Qué inquietudes existen para los profesionales de la salud con respecto a la entrega de cannabis medicinal?

De los 18 estudios que investigaron las percepciones de los médicos, 6 reportaron que la mayoría apoyaban la utilidad clínica de cannabis, pero 3 de estos revelaron que la mayoría de los participantes creían que el cannabis medicinal tenía un papel limitado en sus campos de trabajo - reumatología, oncología y medicina general, mientras que un estudio que encuestó oncólogos reveló que estos no tenían confianza en el cannabis medicinal como tratamiento antiemético. 7 estudios demostraron que el apoyo relativo al uso del cannabis medicinal aumentaba cuando los otros tratamientos ya se habían empleado o si se iba a utilizar en cuidados paliativos.

De los estudios que evaluaron el conocimiento autopercebido de los médicos sobre el cannabis medicinal, 8 estudios revelaron bajos conocimientos en farmacología de los cannabinoides, y bajo conocimiento en los detalles específicos de la prescripción y aspectos logísticos y legislativos. En 4 de estos estudios, la falta de conocimiento autopercebido fue expresada como una barrera significativa a la autorización/prescripción, al igual que la falta de información de fácil acceso. Otras preocupaciones manifestadas en 8 de estos estudios incluyen: contaminación de productos provenientes de autocultivo, potencial de desviación de los productos a escenarios ilícitos, riesgos de interacciones medicamentosas, y conducir bajo la influencia de cannabis. En 3 de los estudios

analizados, se reveló que los médicos creían que el uso de cannabis medicinal estaba relacionado con desenlaces de salud mental negativos.

Los estudios que encuestaron a los farmacéuticos y profesionales de enfermería también reportaron bajos conocimientos auto percibidos sobre farmacocinética y farmacodinámica, el sistema endocannabinoide y farmacología de los cannabinoides, al igual que conocimientos sobre aspectos logísticos como dosificación, diferencias en las formulaciones y aspectos legislativos. Estos grupos de profesionales también reportaron preocupaciones con respecto al potencial de mal uso, comorbilidades psiquiátricas y falta de guías clínicas, al igual que interacciones medicamentosas.

Gardiner et. al (Gardiner et al. 2019) concluyen que esta revisión sistemática ha identificado 3 puntos principales: todos los profesionales de la salud encuestados apoyan el cannabis medicinal, pero este apoyo puede ser contrarrestado por la falta de confianza, falta de competencia autoreportada, y preocupación por los riesgos, El conocimiento autoinformado fue generalmente pobre, en áreas legislativas y clínicas. Por último, las preocupaciones sobre el daño psiquiátrico directo a los pacientes y daño indirecto a la sociedad por el potencial mal uso del cannabis adquirido con fines médicos son prevalentes.

Además de las barreras ya mencionadas, es importante resaltar otras preocupaciones y/o obstáculos identificados para la adopción del cannabis como medicina en otros estudios individuales. En un estudio cualitativo donde se entrevistaron a 12 neurólogos sobre el cannabis medicinal para el tratamiento de epilepsia pediátrica fármaco-resistente de Canadá (Elliott et al. 2020a), estos especialistas veían al cannabis como una alternativa terapéutica viable, sobre todo en casos donde otras opciones ya se habían explorado, también identificaron brechas en el conocimiento, como inhabilidad de predecir cuáles pacientes eran mejores candidatos a terapias con cannabinoides y falta de datos de seguridad a largo plazo. Las razones citadas por los neurólogos para no haber autorizado el cannabis con fines médicos incluían: falta de evidencia o guías clínicas, pensar que la autorización de cannabis se salía del alcance de su práctica, y considerarlo como “una molestia regulatoria”, o que su trabajo autorizando y monitoreando el uso de cannabis por sus pacientes no sería mejor que el trabajo hecho en las “clínicas de cannabis”, al igual que políticas institucionales restrictivas.

A pesar de que algunos de los neurólogos reportaron referir a pacientes a “clínicas de cannabis”, algunos estaban en fuerte desacuerdo con la práctica de referir pacientes a profesionales no-neurólogos para obtener una autorización para comprar cannabis con fines médicos, citando la seguridad de los pacientes. Neurólogos con experiencia autorizando cannabis con fines médicos reportaron necesitar más tiempo en las consultas para poder educar y aconsejar a sus pacientes y sus familias con respecto al uso de cannabis medicinal, dificultades para ingresar medicamentos fuera del formulario en la historia clínica electrónica y tener que confiar en reportes verbales de los padres de sus pacientes sobre los planes de tratamiento establecidos por las “clínicas de cannabis” dada la falta de comunicación (Elliott et al. 2020a)

En otro estudio cualitativo donde se entrevistaron a 11 médicos de familia en Ontario, Canadá (Ng et al. 2021), se identificaron 3 temas importantes sobre el cannabis medicinal: renuencia a autorizar cannabis para sus pacientes, incertidumbre sobre las indicaciones clínicas, preocupación por los daños y falta de conocimiento sobre aspectos prácticos de la prescripción. Estos participantes también mostraron preocupaciones por la falta de evidencia científica, la falta de educación formal en este tema, y en particular por los posibles daños neuropsiquiátricos tanto para pacientes jóvenes como adultos mayores. Algunos especialistas entrevistados reportaron preocupaciones con el modelo de “clínicas de cannabis”, aludiendo que “son muy fáciles de acceder para la mayoría de los pacientes” y la preocupación de que en estos lugares no se hace una tamización o selección adecuada de los pacientes, y no se informa bien a los pacientes sobre las ventajas y desventajas de esta terapia (Ng et al. 2021)

Un aspecto poco explorado en la literatura sobre las percepciones de los profesionales de la salud es el costo de las medicinas basadas en cannabinoides, y si este es un reto para la adopción de estos medicamentos. Actualmente, los médicos son llamados a entender el costo para los pacientes y el sistema de salud de sus patrones de prescripción, y son alentados a tomar el costo de los medicamentos en cuenta para optimizar la prescripción, adherencia a los tratamientos y prevenir el desperdicio de los gastos en salud (Canadian Medical Association 2011) (Schiff et al. 2011) (Shrank, Rogstad, and Parekh 2019).

En una encuesta administrada a especialistas en oncología en el estado de Minnesota, EEUU (Zylla et al. 2018), se reportaron varias barreras para la discusión de cannabis medicinal con pacientes. Desde la barrera más importante a la menos importante: costos para los pacientes (promedio puntaje 3.4 sobre 5), investigación inadecuada para justificar su uso (3.1), incertidumbre sobre los efectos adversos/beneficios (2.9), la falta de aprobación de los productos por la FDA (2.7), preocupación por abuso/mal uso (2.4), falta de certeza sobre la claridad sobre la calidad de los productos disponibles en ese estado (2.4), incertidumbre frente a las ramificaciones legales para profesional o para paciente (2.3 y 2.2, respectivamente), entre otras. Alrededor del 36% de 152 encuestados dijeron que "no estaban nada confiados" o "algo no confiados" para discutir los riesgos y beneficios del cannabis medicinal, y la mayoría (85%) expresaron interés en recibir educación/entrenamiento adicional, en forma de resúmenes escritos (75%), programas de aprendizaje en línea (51%), simposios o conferencias (32%) y boletines informativos (18%) (Zylla et al. 2018)

Los costos de los medicamentos basados en cannabis también se han identificado como barreras para la prescripción de cannabis medicinal en otros estados de EEUU como Florida (Howell et al. 2019), donde se permite la vaporización de la flor seca del cannabis pero esto implica que el paciente también debe comprar el dispositivo vaporizador, y en Minnesota, (Philbrick 2020), donde los precios de los productos varían entre \$30 a \$300 dólares por unidad, y donde el 49.5% de los pacientes registrados en el programa de cannabis medicinal no renuevan su inscripción al mismo, posiblemente por las incertidumbres relacionadas con los costos de los medicamentos.

Otro factor poco investigado con respecto a posibles barreras para la utilización de cannabis

como medicina, pero que está íntimamente relacionado con el bajo conocimiento auto-percibido con respecto indicaciones clínicas y dosificación, e incertidumbre sobre los efectos adversos reportados en los estudios ya mencionados, es el posible temor a las ramificaciones legales o responsabilidad legal frente a la recomendación o prescripción de cannabis medicinal. Un estudio en Colorado que encuestó a médicos de familia sobre sus percepciones acerca del cannabis medicinal y factores que podrían influir en la decisión de recomendar cannabis, (Kondrad and Reid 2013) reveló que 23% de los encuestados expresaron preocupación sobre la responsabilidad legal frente al uso de cannabis medicinal. Así mismo, la encuesta realizada por Ziemianski et al. (Ziemianski et al. 2015), donde se exploraron las necesidades educativas de médicos canadienses, reportó que 194 participantes (46%) identificaron “posibles preocupaciones de responsabilidad legal” como una barrera percibida con respecto al uso de medicamentos basados en cannabis, y 265 encuestados (62%) reportaron que se sentirían más cómodos autorizando el uso de cannabis con fines terapéuticos si la autoridad sanitaria ofreciera protección para responsabilidad legal. Uno de los factores que se vislumbran a partir de las revisiones sistemáticas aquí incluídas, es el estigma de la utilización de una sustancia anteriormente de uso ilícito y que ahora es parte del arsenal terapéutico para muchos pacientes alrededor del mundo. En un estudio cualitativo de entrevistas semi-estructuradas a 11 profesionales de la salud en New South Wales en Australia, (Chandiok et al. 2021) se identificaron varias barreras para el uso y la prescripción de cannabis medicinal, como asuntos relacionados con estigma, regulación, acceso y preocupaciones legales sobre pacientes que conducen bajo el efecto de cannabis. Con respecto al estigma, algunos participantes refirieron poca comodidad con la prescripción de cannabis dado el estigma dentro de la población general, exacerbado por las actitudes poco favorables demostradas por algunos colegas, pero también se reportó la percepción de que el estigma alrededor del cannabis de uso médico disminuye con el tiempo. Estos profesionales de la salud también relataron dificultades obteniendo derechos para la prescripción, y navegando el proceso de prescripción mismo, describiendo el proceso de consecución de medicamentos basados en cannabis como arduo, lo que lleva a que los pacientes busquen su propio suministro de las vías no reguladas.

Tabla 2. Posibles barreras identificadas en estudios individuales

Otras posibles barreras/inconvenientes identificados por médicos para uso del cannabis como medicina no resaltados en las revisiones sistemáticas
<ul style="list-style-type: none"> • Falta de evidencia para identificar pacientes que podrían beneficiarse de cannabis medicinal (1) • Falta de datos de seguridad a largo plazo (1) • Autorización de cannabis medicinal como un asunto “fuera del alcance de su práctica” (1) • El proceso de autorización como una “molestia regulatoria” (1) • Políticas institucionales restrictivas (1) • Necesidad de disponer de más tiempo de la consulta clínica requerido para educar/asesorar pacientes y/o familias sobre el cannabis medicinal (1) • Dificultades para ingresar medicamentos no registrados en formularios en las historias clínicas electrónicas (1) • Ensayos clínicos “mal diseñados”, seguían a los pacientes durante períodos cortos; los beneficios en los ensayos que mostraron significación estadística fueron típicamente modestos (2) • Costo para los pacientes (3) • Potenciales ramificaciones legales o responsabilidad legal (3) (4) (5)

- Estigma (6)
- Procesos administrativos con la autoridad sanitaria complejos (6)

Notas: (1) (Elliott et al., 2020); (2) (Ng, Gilotra, Usman, Chang, & Busse, 2021); (3) (Zylla, Steele, Eklund, Mettner, & Arneson, 2018); (4) (Kondrad & Reid, 2013); (5) (Ziemianski et al., 2015); (6) ((Chandiok et al., 2021).

Aunque algunas de las percepciones, actitudes y/o barreras identificadas principalmente por médicos con capacidad de prescripción encuestados o entrevistados para los estudios mencionados pueden traducirse a jurisdicciones donde el sistema médico sigue principios de la medicina basada en la evidencia, algunas de estas percepciones están relacionadas con aspectos sociales y marcos regulatorios únicos que no las hacen aplicables a Latinoamérica. Hasta la fecha, y hasta el conocimiento de la autora, solo se han llevado a cabo dos esfuerzos sistemáticos por entender las actitudes y posibles barreras percibidas por los profesionales de la salud en Latinoamérica para el uso de cannabis como medicina.

Scublinsky y colegas (Scublinsky et al. 2020) administraron una encuesta a 319 médicos en el 2019 sobre el uso, recomendaciones y posturas sobre el uso de cannabinoides. 55.7% de los participantes dijeron no estar al tanto de la legislación propia de su provincia, y solo 5.4% refirió estar muy enterado de la misma. 51.6% de los médicos encuestados respondieron estar en desacuerdo con el uso medicinal de cannabinoides por sus pacientes, mientras que el 36.6% respondió estar de acuerdo. 283 participantes refirieron la necesidad de tener más información sobre los cannabinoides para el manejo del dolor y enfermedades reumáticas, mientras que sólo 1.3% reportaron no tener interés en el tema. 94.6% de los médicos participantes, hasta el momento de la encuesta, nunca habían prescrito cannabinoides, y solo 9 de ellos lo hacen algunas veces.

Con respecto a posibles obstáculos, el 50.3% de los encuestados respondió que el principal obstáculo para indicar cannabis era la falta de conocimientos científicos para prescribir, 47.5% reportó no conocer los componentes de la preparación, 47.1% no conocer la posología, el 41.4% el desconfiar en los productores, el 38.9% la falta de convencimiento en los estudios clínicos en su especialidad, y solo el 1% indicó que era muy riesgoso. Pero a pesar de las dudas y los pocos conocimientos frente al cannabis medicinal, 189 de los encuestados reportaron que ellos no incitan a la suspensión del cannabis medicinal cuando el paciente les informa que lo está usando, mientras que 81 sí incitan a la suspensión (Scublinsky et al. 2020)

Entre 2018 y 2019, se llevó a cabo una encuesta a médicos generales, médicos residentes y médicos especialistas de un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia (Cubillos P, Rueda S, Restrepo C, Vargas JJ, n.d.), donde 80 médicos respondieron preguntas acerca de sus percepciones, experiencias y conocimientos del cannabis medicinal. 84% de los participantes reportaron que el cannabis podría ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades crónicas y debilitantes, mientras que el 20% de ellos pensó que el cannabis representaba riesgos serios para la salud mental. Los obstáculos más frecuentemente identificados para la prescripción fueron falta de guías de prescripción, falta de conocimiento sobre el uso apropiado del cannabis medicinal, y

preocupación de que los pacientes estuvieran buscando el cannabis para usos no médicos. 88% reportaron bajo conocimiento sobre la dosificación y la creación de planes de tratamiento, y 68.2% reportaron bajo conocimiento sobre aspectos relacionados con seguridad del uso del cannabis.

DISCUSIÓN

Los resultados de los estudios descritos en esta revisión revelan un gran número de barreras identificadas tanto por los médicos y otros profesionales de la salud, para la utilización segura y responsable del cannabis y los medicamentos derivados del mismo como herramientas terapéuticas. Desafortunadamente, pocos estudios han analizado estas barreras en jurisdicciones del sur global, particularmente en Latino América donde se han implementado leyes de cannabis medicinal desde el 2013 (Room 2014), sin embargo, los dos estudios latinoamericanos aquí reportados reflejan las perspectivas de los médicos y profesionales de la salud incluidos en las revisiones sistemáticas.

Las revisiones sistemáticas de estudios de percepciones y actitudes de profesionales de la salud consistentemente revelan falta de conocimientos sobre aspectos básicos del sistema endocannabinoide, pero aún más importante, en conocimientos de farmacología, posología, información de buena calidad sobre efectividad para diferentes condiciones clínicas y efectos adversos/criterios de seguridad. Se conoce que factores relacionados con los productos farmacéuticos como seguridad, eficacia, biodisponibilidad, eficacia y eficacia comparativa están positivamente relacionados con mayor disposición a prescribir determinado producto y son tenidos en cuenta por los médicos para hacer una prescripción (Sharifnia et al. 2018).

Solo dos productos farmacéuticos basados en cannabinoides provenientes del cannabis, los nabiximols y el cannabidiol, cuentan con esta detallada información, pues han sido objeto de procesos de desarrollo farmacéutico tradicional para tratamiento de dolor y espasticidad relacionados con esclerosis múltiple y la epilepsia infantil fármaco-resistente de síndromes de Dravet, Lennox-Gastaut y esclerosis tuberosa, respectivamente (Tanasescu, Rog, and Constantinescu 2011). La mayoría de productos de cannabis medicinal, o medicinas basadas en cannabis, actualmente disponibles en diferentes jurisdicciones consisten en material vegetal seco proveniente de la planta del cannabis, preparaciones a base de aceite que contienen diferentes cantidades de cannabinoides y otros compuestos potencialmente farmacológicamente activos, preparaciones tópicas o presentaciones de cannabinoides en otras vías de administración que no cuentan con información detallada por producto sobre su comportamiento farmacológico, indicaciones clínicas específicas, o perfil de seguridad (MacCallum and Russo 2018). El no contar con esta información detallada, dificulta la aceptación y adopción como herramienta terapéutica.

Otra barrera encontrada en los estudios analizados fue la falta de guías de práctica clínica sobre la inclusión de cannabis medicinal en planes de tratamiento. Las guías de práctica clínica son un componente importante de la práctica de la medicina y están disponibles para un amplio espectro de enfermedades, e influyen en la práctica clínica si las recomendaciones se basan en una revisión

sistemática de la literatura y se desarrollan utilizando una metodología rigurosa. (Tetreault et al. 2019), y son elementos esenciales para asegurar consistencia en los abordajes clínicos.

La evidencia existente de revisiones sistemáticas ha analizado los resultados de los estudios realizados con los productos farmacéuticos ya mencionados, nabiximoles, cannabidiol, además de dronabinol o nabilona, y pocas han incluido el uso inhalado del material vegetal del cannabis (Piomelli et al. 2017). Esta ha llevado generación de algunos documentos de guía y consenso, como la Guía para el uso de cannabis medicinal en Australia (Therapeutic Goods Administration 2017), el consenso de la Federación Europea del Dolor (EFIC) (Häuser et al. 2018), consenso de la Sociedad Canadiense del Dolor sobre el Manejo del dolor neuropático crónico (Mu et al. 2017), National Institute for Health and Care Excellence Guideline 144 - (“NICE | Cannabis-Based Medicinal Products | Guidance” n.d.), Declaración de posición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia 2021). El nivel de apoyo al uso de cannabis medicinal en estas guías varía entre recomendaciones para su uso únicamente cuando se han intentado otros medicamentos de primera y segunda línea, hasta la falta de respaldo al uso general de cannabis y cannabinoides dada la falta de evidencia de alta calidad. No existen guías de práctica clínica que consideren la diversidad de productos basados en cannabis en Latinoamérica, tales como “preparaciones magistrales” y productos de administración tópica.

La falta de evidencia científica de buena calidad, como aquella derivada de estudios clínicos controlados, es otra barrera comúnmente citada para la adopción del cannabis como medicina, y a pesar de que cada año existen más publicaciones científicas sobre los potenciales medicinales del cannabis y sus compuestos, pocos son estudios clínicos que evalúan seguridad y eficacia de los compuestos cannabinoides (Alexander 2020). Una de las dificultades mencionadas frecuentemente sobre la investigación clínica con cannabis medicinal es su costo y la dificultad en la estandarización de los productos que pueden contener múltiples moléculas con potenciales farmacológicos, y la dificultad de evaluar adecuadamente la potencial sinergia que podría existir entre los componentes de la planta para mejorar sus efectos farmacológicos, o el efecto “entourage” (Russo 2016). De la misma forma, han existido grandes barreras para la investigación clínica con cannabis y sus derivados, dadas las clasificaciones a las que han estado sometidos por décadas (Cooper et al. 2021)

Para llenar los vacíos en la evidencia, Freeman y colegas sugieren diseños alternativos para la generación de conocimiento, como estudios clínicos adaptativos, estudios ‘en canasta’ que puedan investigar una intervención dirigida singular en múltiples categorías diagnósticas, estudios N-de-1 que permiten comparaciones aleatorizadas, cruzadas y con ciego doble, y la utilización de registros de pacientes para la generación de datos observacionales sobre las aplicaciones en la vida real de estos productos (Freeman, Morgan, and Hindocha 2019).

Actualmente se desarrollan varios registros de pacientes destinados a generar evidencia del mundo real, o Real World Evidence, en Canadá, Alemania, el Reino Unido, y en varios estados de

los EEUU. Estos tienen como ventajas el proporcionar validez externa y oportunidades para monitorización de efectos adversos e identificación de factores de seguridad, pero son limitados en que no constituyen evidencia conclusiva sobre efectividad, dada la falta de comparación activa y de controles, pueden generar datos heterogéneos, además de introducir sesgos y factores de confusión (Graham et al. 2020)

Los profesionales de la salud también han reportado necesitar más oportunidades de recibir educación formal, no sesgada, y de fácil acceso, sobre el cannabis medicinal. Actualmente, no existe ningún programa de pregrado de medicina o en otras facultades afines que incluyan instrucción en cannabis medicinal y temas asociados como el sistema fisiológico endocannabinoide en Latinoamérica, y hasta el 2017, solo el 9% de las facultades de medicina tienen documentado al cannabis medicinal en sus planes de estudios en EEUU (Evanoff et al. 2017).

Algunas universidades en Latinoamérica ofrecen cursos de extensión o educación continua sobre cannabis medicinal para profesionales de la salud, pero esta oferta continúa siendo limitada y en algunos casos costosa, limitando el acceso a muchos profesionales. Esta oferta limitada ha dado pie para que actores de la industria farmacéutica suplan las necesidades educativas expresadas por todos los profesionales de la salud. La evidencia muestra que los médicos que asisten a eventos educativos patrocinados por la industria tienden a tener actitudes más positivas y una mayor inclinación a prescribir los medicamentos de marca de los patrocinadores, incluso si otros pueden ser más efectivos, más seguros y menos costosos (Spurling et al. 2010). Es importante, entonces, para preservar la integridad científica y la independencia, se deben proporcionar más espacios educativos neutros a profesionales de la salud donde se minimicen los conflictos de intereses.

Los profesionales de la salud han reportado otras barreras reportadas menos frecuentemente, y éstas incluyen preocupaciones con el costo de los medicamentos basados en cannabis. Teniendo en cuenta que el costo de los medicamentos puede llevar a la no adherencia a los tratamientos, y esto puede llevar a desenlaces de salud negativos en los pacientes (Holbrook et al. 2021), los médicos son más conscientes del impacto del costo de los medicamentos en la salud financiera de sus pacientes y los sistemas de salud (Shah 2013). Actualmente, algunos países ofrecen cobertura por mecanismos estatales de estos medicamentos, lo que impone una responsabilidad mayor para los médicos de hacer un uso racional de los recursos públicos de hacer uso de estos productos en situaciones donde se haya demostrado un beneficio (Häuser et al. 2019), a tomar criterios de costo-efectividad en cuenta a la hora de recomendar su uso (Erku, Shrestha, and Scuffham 2021) y, para pacientes que no cuenten con cobertura de seguros para medicamentos, hacer una evaluación costo-beneficio para cada paciente a ser tratado con cannabis medicinal.

El cannabis medicinal es legal en 5 países suramericanos, y la cobertura por los seguros de salud es inconsistente. En Uruguay, los productos a base de cannabis medicinal no están subvencionados, a pesar de que el cannabis medicinal es legal desde el 2013. Los autores de un estudio retrospectivo que describió las experiencias clínicas de 355 pacientes con cannabis medicinal en ese país

(Galzerano J, Orellana Navone CC, Ríos Pérez MD, Coitiño González AL, Velázquez Ramos, PM 2019) reportan que los pacientes tratados con cannabidiol tuvieron dificultades en la obtención del producto y que los altos costos fueron causa de discontinuación del tratamiento. Anotan “su utilización no tiene alcance universal porque las condiciones actuales de costos sólo permiten acceso a las personas con cierto poder adquisitivo”. En Argentina, sólo existe un medicamento registrado con el ministerio que contiene cannabidiol, y solo está cubierto para su indicación clínica - epilepsia pediátrica refractaria. En el Perú hay alrededor de 15 mil pacientes registrados en el registro del ministerio de salud, RENPUC, pero los productos no están cubiertos por el seguro obligatorio. En Colombia, las fórmulas magistrales de cannabis medicinal entraron al sistema de aseguramiento estatal sólo enero del 2022, lo que se espera represente menos barreras para el acceso a estos productos (de Colombia n.d.). Estos diversos niveles de cobertura, sumados a costos elevados de los medicamentos, se convierten en una importante barrera al acceso del cannabis medicinal.

Tres de las encuestas realizadas a médicos resaltaron preocupaciones médico-legales relacionadas con el cannabis medicinal. Estas pueden surgir por la falta de evidencia científica de buena calidad para la recomendación o prescripción del cannabis, información detallada sobre los riesgos y beneficios de cada producto, falta de información de seguridad a largo plazo, interacciones con medicamentos aprobados por los entes sanitarios, o el temor de efectos adversos neuropsiquiátricos. Aunque se perciban brechas en el conocimiento en estas áreas, se espera que los médicos prescriptores cumplan con los estándares de responsabilidad médica con respecto a la prescripción de cannabis (Perlman et al. 2021), (Burrows 2021). Así como restricciones institucionales fueron identificadas por algunos médicos en el estudio de Elliot et al. (Elliott et al. 2020a), es posible que el rechazo institucional al cannabis medicinal también representa una preocupación de orden médico-legal y represente una barrera importante para su uso.

Bottorf y colegas (Bottorff et al. 2013) describen la existencia de estigmas sociales hacia los pacientes que usan cannabis medicinal, como la visión negativa que se frente al cannabis como una droga de abuso, considerando a los pacientes que la usan como “potheads” o “stoners”, la duda de la verdadera existencia de enfermedad grave en pacientes que la requieren por parte de amigos y familiares; la presunción que los pacientes usando cannabis medicinal estaban involucrados en actividades ilícitas, y el estigma del consumo de cannabis en el contexto de otras identidades marginadas, e.g pacientes con ciertas enfermedades o condiciones sociales que llevan al establecimiento médico a denominarlos como “difíciles”, y mujeres y minorías (Reid 2020). Consecuentemente, la consideración de los diferentes estigmas sociales y estructurales en el contexto del cannabis de uso médico es esencial para brindar una verdadera atención en salud centrada en el individuo.

Aunque los estudios aquí descritos no tratan el tema del estigma directamente, este puede inferirse a partir de reportes de preocupación por que los pacientes estén buscando el cannabis para propósitos no médicos/ desvío a mercado ilícito, lo cual se identificó en las encuestas realizadas en EEUU, Canadá, Israel y Colombia. El estudio de Chandiok et. al (Chandiok et al. 2021) reveló que

también existen estigmas de los médicos hacia otros médicos que deciden recomendar pacientes a cannabis, dada la falta de aceptación que todavía existe de esta terapia. Así que no solo los pacientes experimentan estigmatización por el uso de cannabis por parte del personal médico, si no que los mismos médicos también son sujetos de ello (Fig. 1)

Figura 1. Barreras percibidas por los médicos y profesionales de la salud y percibidas por pacientes y sus familiares



Nota. Como se observa, hay un número importante de barreras que han sido identificadas por dos grupos, y por lo tanto, los esfuerzos deben concentrarse en derribar estos obstáculos. Barreras reportadas por los pacientes. Obtenidas de (Cooke, Knight, and Miaskowski 2019) (Elliott et al. 2020b), (Furrer et al. 2021), (Lintzeris et al. 2020), (Zarrabi et al. 2020).

De la misma manera, los pacientes o familiares de pacientes que usan cannabis medicinal incluidos en estudios sobre sus percepciones, actitudes y experiencias (Furrer et al. 2021), (Elliott et al. 2020b) (Zarrabi et al. 2020) (Cooke, Knight, and Miaskowski 2019) (Lintzeris et al. 2020) reportaron la percepción de rechazo por parte del establecimiento médico, así como problemas con el costo de los medicamentos y dificultades navegando los sistemas de cannabis medicinal existentes. Pacientes con dolor crónico y familiares de pacientes con epilepsia resistente a fármacos reportaron una serie de barreras relacionadas con la estigmatización de su uso, temiendo ser rechazados por sus familiares, a experimentar problemas laborales y en algunos casos, discriminación en los entornos médicos. En varios estudios analizados se describe el no solicitar opinión del equipo médico por temor al rechazo, y dificultades encontrando médicos dispuestos a recomendar cannabis medicinal.

Estas percepciones fueron reportadas por pacientes en EEUU, Canadá y Australia, regiones donde el cannabis medicinal se ha establecido hace varios años. Estas experiencias y percepciones de falta de apoyo por parte del cuerpo médico están íntimamente relacionadas con la renuencia y poca confianza en su conocimiento sobre el cannabis manifestada en los múltiples estudios ya descritos.

Todos estos obstáculos percibidos por tanto los profesionales de la salud como los pacientes ponen a estos en una situación antagónica y que arriesga el modelo de atención médica centrado en el paciente, representando posibles peligros para los pacientes que deben tomar decisiones con información incompleta, comprometiendo el proceso de consentimiento informado (Sagy et al. 2018). Dado que los médicos no sienten que cuentan con un nivel de conocimiento adecuado para tener una conversación con sus pacientes sobre el cannabis medicinal, evitan abordar el tema con sus pacientes, y otros actores entran a llenar estas necesidades de información. Los pacientes buscan frecuentemente información de otras fuentes, como redes sociales, internet y medios de comunicación, lo que tienden a enfocarse en beneficios, muchas veces sin presentar los vacíos o en la evidencia o advertencias (Gunning and Illes 2021) y en ocasiones usan superlativos para describir información o descubrimientos médicos (Ottwell et al. 2021). Estos reportes no rigurosos en los medios de comunicación pueden dar pie a desinformación, generar falsas expectativas entre la población general, y llevar a que pacientes esperen propiedades médicas del cannabis que no se han comprobado mediante estudios clínicos, como el uso de cannabis con fines antitumorales (Weiss et al. 2022).

Otra consecuencia de la renuencia del cuerpo médico a abordar el cannabis medicinal es el auge de las clínicas de cannabis medicinal. Estos modelos centrados en la evaluación y tratamiento de pacientes con cannabis medicinal, presenta algunas ventajas para los pacientes, y retos éticos importantes. Por un lado, los pacientes tienen acceso a médicos expertos en cannabis medicinal, y en la mayoría de las jurisdicciones pueden acceder a estos servicios sin necesidad de ser referidos por sus médicos tratantes. Por otro lado, existen preocupaciones con estos modelos comerciales con fines de lucro, en particular con las que hacen parte de la integración vertical de compañías productoras de cannabis medicinal, donde se pueden presentar situaciones de conflictos de interés que comprometen la autonomía del médico prescriptor, y por ende, las bases éticas de su práctica (Varkey 2021).

Es posible que estas clínicas no cuenten con los especialistas idóneos para el manejo de pacientes complejos como los que se beneficiarían de cannabis medicinal, y como fue mencionado en los estudios de Elliot et. al. (Elliott et al. 2020a) (Ng et al. 2021) existe la preocupación de que en estos centros de atención no se hace una tamización o selección adecuada de los pacientes, y no se informa bien a los pacientes sobre las ventajas y desventajas de esta terapia. Para sobrepasar algunos de estos retos éticos, algunos estados de EE. UU. exigen que los médicos que recomiendan tengan una relación clínica de buena fe existente con el paciente que busca el cannabis medicinal (Gregorio 2014). Los servicios de estas clínicas son en ocasiones costosos, y, sumadas al costo de los medicamentos, pueden excluir a personas de escasos recursos.

4.1 Limitaciones

Una de las grandes limitaciones de este análisis es la falta de inclusión de la perspectiva latinoamericana. Aunque los estudios aquí descritos de Argentina y Colombia concuerdan en gran medida con los resultados de los estudios realizados en el norte global, es difícil extrapolar aquellas

percepciones relacionadas con el contexto legal y social en el que existe el cannabis medicinal, como aspectos legales, culturales, de estigma, entre otros.

Adicionalmente, es posible que la formación médica en latinoamérica no haga tanto énfasis en los principios de la medicina basada en la evidencia para la toma de decisiones clínicas, y por lo tanto, no es posible en qué medida las preocupaciones expresadas por los médicos de EEUU, Canadá, Europa, Australia e Israel sobre la falta de evidencia científica son relevantes para Latinoamérica. De igual manera, Latinoamérica tiene una importante población indígena, y es posible que los potenciales usos ancestrales de plantas de uso medicinal como el cannabis, influyan en las percepciones de los profesionales de la salud. Por último, esta revisión no ahonda en la discusión sobre las barreras reportadas por los pacientes; al ser estos los agentes sociales que han impulsado el movimiento de regulación del cannabis a nivel mundial, es esencial considerar sus perspectivas para tener una noción mucho más integral, y que sea cultural y socialmente adecuada para cada jurisdicción donde se ha implementado, o se va a implementar el cannabis medicinal.

CONCLUSIONES

La literatura sobre las percepciones y actitudes de tanto médicos y profesionales de la salud revela importantes y numerosas barreras a la adopción del cannabis como medicina. Muchas de esas barreras están centradas en la falta de información y evidencia de buena calidad que desde el punto de vista biomédico se espera esté disponible para que pacientes y profesionales de la salud puedan tomar las mejores decisiones de forma conjunta y en un enfoque centrado en el paciente donde este pueda tomar decisiones de manera informada. El uso medicinal del cannabis, en ausencia de los datos necesarios para informar la toma de decisiones en la práctica clínica se ha basado en la compasión y la necesidad de brindar alternativas terapéuticas a pacientes que han agotado otros recursos de tratamiento. Sin embargo, a medida que el cannabis medicinal es más popular en la comunidad, y los médicos y otros profesionales se enfrentan a más pacientes interesados en estas alternativas, es esencial que estos puedan contar con información de buena calidad, educación de fuentes neutras e independientes y con la honestidad requerida para poder entablar conversaciones abiertas sobre los efectos esperados de los cannabinoides para cada paciente, tanto positivos y negativos, y hacer una buena evaluación del riesgo y beneficio para cada paciente, minimizando la posibilidad de que los pacientes tengan recurrir a fuentes de información o profesionales no idóneos para manejar sus casos. Contar con mejor información es esencial para facilitar la toma de decisiones compartida, uno de los elementos esenciales de una atención centrada en el paciente (Catalyst 2017).

Para sobrepasar las múltiples brechas en el conocimiento, es imperativo que los gobiernos que han abierto las puertas al cannabis medicinal conociendo las limitaciones de la evidencia científica, impulsen y apoyen la investigación clínica con métodos rigurosos y apropiados para determinar seguridad y eficacia de los diferentes productos disponibles en las diferentes jurisdicciones, y que responda a las necesidades más urgentes de sus poblaciones. Sin embargo, teniendo en cuenta los retos de la investigación clínica, los estados deben financiar estudios tipo registro, que utilicen herramientas validadas para cada condición clínica, y así obtener datos de seguridad y eficacia en el

mundo real. Los países latinoamericanos que han instaurado regulaciones de cannabis medicinal están en una posición privilegiada para llevar a cabo estos estudios pues las complejidades regulatorias son menores que en norteamérica y Europa.

Mediante la recolección de datos de forma sistemática y rigurosa, se llenarán muchos de los vacíos en evidencia científica, se arrojará luz sobre los posibles efectos adversos secundarios de salud mental, y se avanzará en derribar muchos de los estigmas existentes. La generación del conocimiento también proporcionará información para que tomadores de decisiones consideren la inclusión de estos productos en los formularios de medicamentos y así aumentar el acceso a los pacientes.

REFERENCIAS

- Alexander, S. P. (2020). Barriers to the wider adoption of medicinal Cannabis. *British Journal of Pain*, 14(2), 122–132.
- Bottorff, J. L., Bissell, L. J. L., Balneaves, L. G., Oliffe, J. L., Capler, N. R., & Buxton, J. (2013). Perceptions of cannabis as a stigmatized medicine: a qualitative descriptive study. *Harm Reduction Journal*, 10, 2.
- Bourgois, P. (2008). The mystery of marijuana: science and the U.S. War on Drugs. *Substance use & misuse*.
- Burrows, V. K. (2021). Cannabis considerations for health care entities. *J. Health Care L.* Retrieved from <https://digitalcommons.law.umaryland.edu/jhclp>
- Carayon, P., & Wood, K. E. (2010). Patient safety - the role of human factors and systems engineering. *Studies in Health Technology and Informatics*, 153, 23–46.
- Catalyst, N. (2017). What Is Patient-Centered Care? *NEJM Catalyst*, 3(1). Retrieved from <https://doi.org/10.1056/CAT.17.0559>
- Chandiok, K., Marathe, S., Rooney, M., Stocker, J., Tellis, B., & Pit, S. (2021). Cannabis and its therapeutic value in the ageing population: Attitudes of health-care providers. *Australasian Journal on Ageing*, 40(3), 261–274.
- Cooke, A. C., Knight, K. R., & Miaskowski, C. (2019). Patients' and clinicians' perspectives of co-use of cannabis and opioids for chronic non-cancer pain management in primary care. *The International Journal on Drug Policy*, 63, 23–28.
- Cooper, Z. D., Abrams, D. I., Gust, S., Salicrup, A., & Throckmorton, D. C. (2021). Challenges for Clinical Cannabis and Cannabinoid Research in the United States. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2021(58), 114–122.
- Cubillos P, Rueda S, Restrepo C, Vargas JJ. (n.d.). Colombian physicians' perceptions, experiences and knowledge around medical cannabis use: a pilot survey study colombian physicians' perceptions, experiences and knowledge around medical cannabis use: a pilot survey study. in *International Association of Cannabinoid Medicine Conference 2019* (p. 51). Berlin, Germany. de Colombia, M. de S. y. P. S. (n.d.). Plan de Beneficios en Salud. Retrieved 3 February 2022, from <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
- Elliott, J., DeJean, D., Potter, B. K., Coyle, D., Clifford, T., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020a). Barriers in accessing medical cannabis for children with drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 111, 107120.
- Elliott, J., DeJean, D., Potter, B. K., Coyle, D., Clifford, T., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020b). Neurologists' perspectives on medical cannabis for pediatric drug-resistant epilepsy

- in Canada: A qualitative interview study. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 78,118–126.
- Erku, D., Shrestha, S., & Scuffham, P. (2021). Cost-Effectiveness of Medicinal Cannabis for Management of Refractory Symptoms Associated With Chronic Conditions: A Systematic Review of Economic Evaluations. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 24(10), 1520–1530.
- Evanoff, A. B., Quan, T., Dufault, C., Awad, M., & Bierut, L. J. (2017). Physicians-in-training are not prepared to prescribe medical marijuana. *Drug and Alcohol Dependence*, 180, 151–155.
- Freeman, T. P., Morgan, C., & Hindocha, C. (2019, October 21). Strengthening the evidence for medicinal cannabis and cannabinoids. *BMJ*.
- Furler, M. D., Einarson, T. R., Millson, M., Walmsley, S., & Bendayan, R. (2004). Medicinal and recreational marijuana use by patients infected with HIV. *AIDS Patient Care and STDs*, 18(4), 215–228.
- Furrer, D., Kröger, E., Marcotte, M., Jauvin, N., Bélanger, R., Ware, M., Dionne, C. E. (2021). Cannabis against chronic musculoskeletal pain: a scoping review on users and their perceptions. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 41.
- Galzerano J, Orellana Navone CC, Ríos Pérez MD, Coitiño González AL, Velázquez Ramos, PM. (2019, November 11). Cannabis medicinal como recurso terapéutico: estudio preliminar. *Rev. Med. Urug. Revista Medica del Uruguay*. Retrieved from <https://doi.org/10.29193/rmu.35.4.5>
- Gardiner, K. M., Singleton, J. A., Sheridan, J., Kyle, G. J., & Nissen, L. M. (2019). Health professional beliefs, knowledge, and concerns surrounding medicinal cannabis – A systematic review. *PloS One*, 14(5), e0216556.
- Graham, M., Lucas, C. J., Schneider, J., Martin, J. H., & Hall, W. (2020). Translational hurdles with cannabis medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 29(10), 1325–1330.
- Gregorio, J. (2014). Physicians, Medical Marijuana, and the Law. *AMA Journal of Ethics*, 16(9), 732–738. Retrieved 3 February 2022 from
- Gunning, M., & Illes, J. (2021). Coverage of medical cannabis by Canadian news media: Ethics, access, and policy. *The International Journal on Drug Policy*, 97, 103361.
- Häuser, W., Finn, D. P., Kalso, E., Krceviski-Skvarc, N., Kress, H.-G., Morlion, B., ... Brill, S. (2018). European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain*, 22(9), 1547–1564.
- Häuser, W., Hoch, E., Petzke, F., Thomasius, R., Radbruch, L., Batra, A., ... Havemann-Reinecke, U. (2019). [Medicinal cannabis and cannabis-based medication: an appeal to physicians, journalists, health insurances, and politicians for their responsible handling]. *Schmerz*, 33(5), 466–470.
- Holbrook, A. M., Wang, M., Lee, M., Chen, Z., Garcia, M., Nguyen, L., ... Law, M. R. (2021). Cost-related medication nonadherence in Canada: a systematic review of prevalence, predictors, and clinical impact. *Systematic Reviews*, 10(1), 11.
- Hordowicz, M., Klimkiewicz, A., Jarosz, J., Wysocka, M., & Jastrzębska, M. (2021). Knowledge, attitudes, and prescribing patterns of cannabis and cannabinoid-containing medicines among European healthcare workers: a systematic literature review. *Drug and Alcohol Dependence*, 221, 108652.
- Howell, K., Washington, A., Williams, P. M., Mathis, A. L., & Luque, J. S. (2019). Medical Marijuana Policy Reform Reaches Florida: A Scoping Review. *Florida Public Health Review*, 16, 128–136.
- IASP Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia. (2021). International Association for the Study of Pain Presidential Task Force on Cannabis and Cannabinoid Analgesia position statement. *Pain*, 162(Suppl 1), S1–S2.

- Kondrad, E., & Reid, A. (2013). Colorado family physicians' attitudes toward medical marijuana. *Journal of the American Board of Family Medicine: JABFM*, 26(1), 52–60.
- Lintzeris, N., Mills, L., Suraev, A., Bravo, M., Arkell, T., Arnold, J. C., ... McGregor, I. S. (2020). Medical cannabis use in the Australian community following introduction of legal access: the 2018-2019 Online Cross-Sectional Cannabis as Medicine Survey (CAMS-18). *Harm Reduction Journal*, 17(1), 37.
- MacCallum, C. A., & Russo, E. B. (2018). Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 12–19.
- Mu, A., Weinberg, E., Moulin, D. E., & Clarke, H. (2017). Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, 63(11), 844–852.
- Ng, J. Y., Gilotra, K., Usman, S., Chang, Y., & Busse, J. W. (2021). Attitudes toward medical cannabis among family physicians practising in Ontario, Canada: a qualitative research study. *CMAJ Open*, 9(2), E342–E348.
- NICE | Cannabis-based medicinal products | Guidance. (n.d.). Retrieved 2 February 2022, from <https://www.nice.org.uk/guidance/ng144>
- Ottwell, R., Wenger, D., Tom, J., Potter, I., Wirtz, A., Dunn, K., & Vassar, M. (2021). Superlatives in news articles reporting non-FDA approved indications for use of cannabis and cannabis products with a focus on psychiatric disorders: a cross-sectional analysis. *Journal of Mental Health*. Retrieved from <https://doi.org/10.1080/09638237.2021.1979492>
- Perlman, A. I., McLeod, H. M., Ventresca, E. C., Salinas, M. G., Post, P. J., Schuh, M. J., & Abu Dabrh, A. M. (2021). Medical Cannabis State and Federal Regulations: Implications for United States Health Care Entities. *Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic*, 96(10), 2671–2681.
- Philbrick, A. M. (2020). Up in smoke: One state's perspective on the affordability of medical cannabis. *Journal of the American Pharmacists Association: JAPhA*, 60(1), 216–217.
- Piomelli, D., Cooper, Z., Abrams, D., Grant, I., & Patel, S. (2017). A Guide to the National Academy of Science Report on Cannabis: An Exclusive Discussion with Panel Members. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 2(1), 155–159.
- Reid, M. (2020). A qualitative review of cannabis stigmas at the twilight of prohibition. *Journal of Cannabis Research*, 2(1), 46.
- Rønne, S. T., Rosenbæk, F., Pedersen, L. B., Waldorff, F. B., Nielsen, J. B., Riisgaard, H., & Søndergaard, J. (2021). Physicians' experiences, attitudes, and beliefs towards medical cannabis: a systematic literature review. *BMC Family Practice*, 22(1), 212.
- Room, R. (2014). Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond. *Addiction*, 109(3), 345–351.
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet. *Chemistry & Biodiversity*, 4(8), 1614–1648.
- Russo, E. B. (2016). Current Therapeutic Cannabis Controversies and Clinical Trial Design Issues. *Frontiers in Pharmacology*, 7, 309.
- Sagy, I., Peleg-Sagy, T., Barski, L., Zeller, L., & Jotkowitz, A. (2018). Ethical issues in medical cannabis use. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 20–22.
- Salech, V. (2018). *La historia de mamá cultivada argentina: el camino del cannabis terapéutico*.
- Schiff, G. D., Galanter, W. L., Duhig, J., Lodolce, A. E., Koronkowski, M. J., & Lambert, B. L. (2011). Principles of conservative prescribing. *Archives of Internal Medicine*, 171(16), 1433–1440.
- Scublinsky, D., Kirmayr, K., Ink, M., Ibelli, F., Graf, C., Lanza, R., ... Damin, C. (2020). Use and prescription of medical cannabis by rheumatologists in Argentina. *Revista Argentina de Reumatología*, 8–12.

- Shah, N. (2013). Physicians' role in protecting patients' financial well-being. *The Virtual Mentor: VM*, 15(2), 162–166.
- Sharifnia, S. H. A., Mohammadzadeh, M., Arzani, G., Salamzadeh, J., Abolfazli, S. A., Zali, A., & Khoshdel, A. R. (2018). Main Factors Affecting Physicians' Prescribing Decisions: The Iranian Experience. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR*, 17(3), 1105–1115.
- Shrank, W. H., Rogstad, T. L., & Parekh, N. (2019). Waste in the US Health Care System: Estimated Costs and Potential for Savings. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 322(15), 1501–1509.
- Spurling, G. K., Mansfield, P. R., Montgomery, B. D., Lexchin, J., Doust, J., Othman, N., & Vitry, A. (2010). Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Medicine*, 7(10), e1000352.
- Tanasescu, R., Rog, D., & Constantinescu, C. S. (2011). A drug discovery case history of 'delta-9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol'. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 6(4), 437–452.
- Tetreault, L., Nater, A., Garwood, P., Badhiwala, J. H., Wilson, J. R., & Fehlings, M. G. (2019). Development and Implementation of Clinical Practice Guidelines: An Update and Synthesis of the Literature With a Focus in Application to Spinal Conditions. *Global Spine Journal*, 9(1 Suppl), 53S–64S.
- Therapeutic Goods Administration. (2017). Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia. Retrieved from <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-chronic-no-n-cancer-pain-australia.pdf>
- Varkey, B. (2021). Principles of Clinical Ethics and Their Application to Practice. *Medical Principles and Practice: International Journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 30(1), 17–28.
- Weisman, J. M., & Rodríguez, M. (2021). A systematic review of medical students' and professionals' attitudes and knowledge regarding medical cannabis. *Journal of Cannabis Research*, 3(1), 47.
- Weiss, M. C., Hibbs, J. E., Buckley, M. E., Danese, S. R., Leitenberger, A., Bollmann-Jenkins, M., ... Martinez, D. M. (2022). A Coala-T-Cannabis Survey Study of breast cancer patients' use of cannabis before, during, and after treatment. *Cancer*, 128(1), 160–168.
- Zarrabi, A. J., Welsh, J. W., Sniecinski, R., Curseen, K., Gillespie, T., Baer, W., ... Singh, V. (2020). Perception of Benefits and Harms of Medical Cannabis among Seriously Ill Patients in an Outpatient Palliative Care Practice. *Journal of Palliative Medicine*, 23(4), 558–562.
- Ziemianski, D., Capler, R., Tekanoff, R., Lacasse, A., Luconi, F., & Ware, M. A. (2015). Cannabis in medicine: a national educational needs assessment among Canadian physicians. *BMC Medical Education*, 15, 52.
- Zylla, D., Steele, G., Eklund, J., Mettner, J., & Arneson, T. (2018). Oncology Clinicians and the Minnesota Medical Cannabis Program: A Survey on Medical Cannabis Practice Patterns, Barriers to Enrollment, and Educational Needs. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 195–202.

Formulación herbal-mineral en base a cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada sobre la memoria operativa de adultos: ensayo clínico aleatorizado.

Alfonso Atitlán^{1,2}, M. Magdalena Vázquez², J. Carlos Jiménez³

¹ *Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México*

² *Desarrollo e Innovación, Clinical Trials - SMART, México*

³ *Biología, Centro Médico Nacional de Biología Molecular, México.*

Resumen: La activación física conlleva tener estrés de corta duración y de forma puntual facilita la concentración porque hace que una persona pueda estar más alerta. Pero, cuando esta situación es continuada y se convierte en un estado crónico, es un problema. Dos de las capacidades cognitivas a las que afecta especialmente son la atención y la memoria. Una nutrición adecuada es necesaria para optimizar la función cerebral y prevenir el deterioro cognitivo, desafortunadamente existe un elevado consumo de grasas saturadas y azúcares refinados y baja ingesta de frutas, verduras y agua, lo que puede ser desfavorable para la capacidad cognitiva. Muchos aspectos de la cognición (memoria, razonamiento, y atención, entre otros) y del deterioro cognitivo (demencia, depresión, enfermedad de Alzheimer y Parkinson) se ven afectados por el consumo de dietas inadecuadas. Por otro lado, se sabe que las vitaminas, minerales, los antioxidantes y sustancias fitoquímicas son esenciales para el correcto funcionamiento cerebral, de las neuronas y neurotransmisores. Debido a las deficiencias de la dieta, actualmente los complementos o suplementos alimenticios pueden ser una alternativa para solventar las deficiencias alimentarias. **Objetivo:** Evaluar el impacto de una formulación herbal-mineral, mediante una prueba en línea, en la memoria operativa de adultos. **Metodología:** Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, en donde los sujetos de estudio se distribuyeron aleatoriamente en 3 grupos: formulación herbal-mineral (H-M); Ginkgo Biloba (GB), un producto herbal aceptado como antioxidante que favorece el flujo sanguíneo al cerebro, y maltodextrina (Md) como control. Cada grupo recibió suplementación, 1 cápsula cada 12 horas durante 30 días, de la siguiente manera: H-M cápsula de 300 mg (cannabidiol, polvo de raíz de ashwagandha, extracto de cúrcuma, quercetina, estereáto de magnesio y zeolita activada). GB cápsula de 300 mg, y Md cápsula de 300 mg. Para medir la memoria se utilizó la batería de evaluación cognitiva (CAB) de CogniFit. **Resultados.** Se confirmó igualdad estadística intergrupala para todas las mediciones usadas. Después de la intervención se registraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental, además se detectó un tamaño del efecto mayor en las fortalezas y habilidades cognitivas, así como en los indicadores de bienestar. **Conclusión.** Se concluye que el uso de una formulación herbal-mineral favorece la memoria operativa a favor de las fortalezas y habilidades cognitivas, así como en el bienestar. Sin embargo, se reconoce que hay limitantes por el tamaño de la muestra, por lo que se considera que al mejorar dicho aspecto se pueden enriquecer los hallazgos sobre esta formulación para mejorar la memoria operativa.

Palabras Clave: CBD, memoria operativa, zeolita activada y micronizada

INTRODUCCIÓN

La memoria juega un papel trascendental en la realización de todas las actividades que permiten que una persona desempeñe con normalidad múltiples y diversas tareas de la vida cotidiana. La memoria es un proceso cognitivo que involucra la adquisición, almacenamiento y recuperación de

la información que se obtiene de manera cotidiana y a lo largo de la vida. (Rosas, 2017). La memoria operativa (MO), también conocida como memoria de trabajo, es el “espacio mental” de trabajo necesario para el recuerdo episódico y semántico, para el pensamiento y la toma de decisión, para la comprensión del lenguaje y el cálculo mental; está constituida por procesos y representaciones que permiten el almacenamiento y manipulación temporal de la información. (Martínez, 2010; Baddeley, 2012). Está formada por un sistema ejecutivo central y tres subsistemas. Incluye componentes de almacenamiento y de procesamiento de la información (Baddeley, 2017). El sistema ejecutivo central, el bucle fonológico, la agenda visuoespacial y el búffer episódico, que permite combinar información del bucle fonológico, de la agenda visuoespacial, de la memoria a largo plazo y de la entrada perceptiva en un episodio coherente. Es un tipo de memoria a corto plazo, cuya capacidad es una característica psicológica que muestra variabilidad interindividual y que experimenta cambios conforme avanza la edad (Injoque, 2012; Pelegrina, 2016).

Esta capacidad experimenta una reducción como consecuencia de la edad y esta declinación actúa como mediadora de la relación entre el envejecimiento y los procesos cognitivos de alto nivel (López, 2011; Baddeley, 2012), a mayor edad se presentan déficits específicos debidos a la dificultad para mantener información, a corto plazo, en momentos en que se realiza una doble tarea o cuando ocurre un cambio de tarea (Verhaeghen P, 2012; Véliz M, 2018). La disminución de la memoria y algunas funciones asociadas, como parte del proceso normal de envejecimiento, puede ser explicada por cambios fisiológicos tanto a nivel sensorial como neuronal (Schade Y, 2019). Si se tiene un organismo malnutrido pueden presentarse diversos trastornos de desarrollo temprano que tienen que ver con una serie de dificultades subcorticales que van a impactar el rendimiento cognitivo, tanto en niños como en adultos, lo cual se ve afectado porque se carece de buenas prácticas de alimentación (Ortiz G, 2019).

Muchos aspectos de la cognición -memoria, razonamiento, atención, cociente intelectual, entre otros- (Beilharz JE, 2015; Cook RL, 2017; Blusztajn JK, 2017) y del deterioro cognitivo -demencia, depresión, enfermedad de Alzheimer, Parkinson- (Miller JW, 2015; Warthon-Medina M, 2015; Derbyshire E, 2017) se ven afectados por el consumo de dietas inadecuadas. Por otro lado, el deterioro cognitivo se ha asociado con estrés oxidativo, lo que podría prevenirse con el consumo de antioxidantes (Martínez García RM, 2018). Una alimentación saludable y equilibrada es clave y determinante frente al deterioro de los procesos cognitivos asociados al envejecimiento, como la memoria y atención (Arena R, 2015; Khera AV, 2016; Castillo MA, 2017). La adecuada alimentación desde la niñez y durante la vida adulta, que pueda mantenerse hasta la vejez, en base a un consumo alimentario rico en nutrientes esenciales de acuerdo con las necesidades individuales, es fundamental para mantener la integridad estructural y funcional del tejido nervioso, mejorando la capacidad cognitiva y un buen rendimiento académico (Martínez García RM, 2018; Pearce K, 2018).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Para que lleve a cabo su función, de manera adecuada, el cerebro, como cualquier otra parte del organismo, necesita alimentarse. Todos los nutrientes son necesarios, aunque algunos tienen mayor

implicación en la cognición y en la salud mental. Desafortunadamente se carece de buenos hábitos de alimentación, lo cual impacta en la mal nutrición del organismo, provocando trastornos en el desarrollo y, con ello, alteraciones subcorticales que se ven reflejadas en el deterioro cognitivo.

Por otro lado, se ha descrito el beneficio de la suplementación alimenticia con nutrientes esenciales, como son los fitoquímicos, vitaminas y minerales que, además, funcionan como antioxidantes y proporcionan un aporte energético acorde a los requerimientos para mantener la integridad estructural y funcional del tejido nervioso, mejorando la capacidad cognitiva.

1.1 Objetivo

Evaluar el impacto de una formulación herbal-mineral, en base a cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada y micronizada, mediante una prueba en línea, en la memoria operativa de adultos.

1.2 Pregunta de investigación

¿Qué impacto tiene una formulación herbal-mineral a base de cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada en la memoria operativa de adultos?

1.3 Hipótesis Nula

Una formulación herbal-mineral en base a cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada no tiene efecto en la memoria operativa de adultos.

METODOLOGÍA

2.1 Diseño del Estudio

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, longitudinal, doble ciego; de tipo paralelo, en donde los sujetos de estudio siguieron el tratamiento al que fueron asignados aleatoriamente.

2.1.1 Ubicación espaciotemporal: Septiembre a noviembre de 2021. Persona: Adultos, hombres y mujeres a partir de 19 años. Lugar: Consultorios médicos privados de la Ciudad de Pachuca, Hgo.

2.2 Selección de la población de estudio

2.2.1 Criterios de inclusión: Edad comprendida entre los 19 y 59 años de ambos sexos; Haber aceptado participar voluntariamente en el estudio; No haber consumido suplementos vitamínicos en los últimos 3 meses previos al estudio.

2.2.2 Criterios de exclusión: Edad menor a 19 años y mayor de 59; Estar consumiendo suplementos vitamínicos en el momento del estudio o haberlos consumido en los últimos 3 meses previos al mismo; Tener diagnóstico de alguna enfermedad autoinmune; Mujeres en estado de

gestación o en lactancia; Personas con daño hepático, incluidas elevaciones de las transaminasas hepáticas, acompañados con elevaciones en la bilirrubina; Personas en tratamiento prescrito con valproato o clobazam.

2.2.3 Criterios de eliminación: Tener el diagnóstico de alguna enfermedad autoinmunitaria o de daño hepático durante el estudio; Tener la necesidad, bajo prescripción médica, de tomar suplementos vitamínicos durante el transcurso del estudio; Desear dejar el estudio de manera voluntaria.

2.3 Determinación del tamaño de muestra y muestreo

Se estableció un proceso de selección en un pequeño número de sujetos que asistieron a consultorio médico privado y por invitación en redes sociales; se realizó un censo, en el que se consideraron a todos aquellos adultos que reunieron los criterios de inclusión que dieron su consentimiento informado para participar. Se realizó un muestreo aleatorio simple para asignar a los participantes en 3 grupos, procurando que cada grupo quedara integrado por 20 a 30 sujetos.

2.4 Descripción general del estudio

Se consideraron aquellos adultos, hombres y mujeres que reunieron los criterios de inclusión. El estudio se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki y la Ley General de Salud Mexicana, contando con la aprobación por el comité de ética en investigación y el comité de ética del Centro Médico Nacional de Biología Molecular (Puebla, Méx). Se solicitó que los participantes siguieran su dieta habitual y se verificó que no estuvieran tomando ningún suplemento alimenticio u otro tipo de productos farmacéuticos para mejorar la memoria o que contuvieran antioxidantes. Los sujetos de estudio se asignaron aleatoriamente a uno de tres grupos: 1) Formulación herbal-mineral (H-M); 2) Ginkgo Biloba (GB); y 3) Maltodextrina (Md), grupo control. Para medir la memoria operativa se utilizó la batería de evaluación cognitiva (CAB) de CogniFit, test neuropsicológico (Shatil E, 2014; Shah TM, 2017).

RESULTADOS

Con un total de 64 participantes (27 hombres y 37 mujeres); se conformaron 3 grupos, cada grupo recibió suplementación, 1 cápsula cada 12 horas durante 30 días. Se analizaron las características socio demográficas de los grupos, no encontrando diferencias estadísticas significativas (ver Tabla 1). Se realizó un pretest en una entrevista médica inicial y se dio seguimiento vía telefónica para asegurar la toma de la suplementación hasta la valoración en una segunda entrevista, 30 días después del inicio del estudio.

Tabla 1. Características sociodemográficas y enfermedades presentadas en los participantes

	H-M experimental		Md control		GB comparativo	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Edad	45.7	± 8	46.4	± 7	44.3	± 5
Escolaridad	70 % L		70 % L		73 % L	
DM	40 %		42 %		45 %	
HTA	35 %		33 %		37 %	
E-A	35 %		28 %		32 %	

TP = Diabetes mellitus; HTA = Hipertensión arterial; E-A = Estrés o Ansiedad. TP = Total de participantes H-M = Grupo experimental; GB = Grupo comparativo; y Md = Grupo control. L = Licenciatura, Fuente: Elaboración propia.

A través del screening cognitivo (test de CogniFit), se evaluó un rango de habilidades que permitió detectar el bienestar cognitivo, además de identificando debilidades y fortalezas en la memoria operativa, al evaluar atención-concentración, funciones ejecutivas, planificación y coordinación. El puntaje del screening se registró mediante una plataforma en línea en la primera entrevista médica, momento cero (M0), y al final de 30 días de suplementación, momento 1 (M1), durante la segunda entrevista.

En cuanto al bienestar cognitivo, el grupo experimental mostró una media de 20.91 antes de la intervención, logrando un valor al final de la intervención de 28.2 ($t=6.55$; $p=0.01$); mientras que en el grupo control se muestra una media de 23.1, obteniendo una media al final de 22.8 ($t=1.24$; $p=0.8$), y en el grupo comparativo una media de 22.9, con una media final de 27.1 ($t=5.45$; $p=0.015$); lo que permite señalar una diferencia estadísticamente significativa, tanto para el grupo experimental como para el grupo comparativo; mientras que en los resultados obtenidos en el grupo control no se observa una diferencia significativa entre ambas mediciones (Tab. 2). Al relacionar los valores posteriores a la suplementación en ambos grupos (experimental y comparativo) se documenta una ventaja a favor del grupo experimental ($t=3.74$; $p=0.02$) (Tab. 2).

Tabla 2. Medición del bienestar cognitivo y la memoria operativa en los grupos establecidos antes y después mediante screening cognitivo (cognifit)

	H-M experimental		Md control		GB comparativo		p
	M0 X±DS	M1 X±DS	M0 X±DS	M1 X±DS	M0 X±DS	M1 X±DS	
Bienestar Cognitivo	20.91±8.7	28.2±7.2	23.1±8.2	22.8±8.7	22.9±8.0	27.1±7.8	*p: 0.02 **p: 0.015 ***p: 0.8 ****p: 0.05
Memoria Operativa	63.08±12.2	76.0±11.7	65.1±11.9	66.8±10.8	60.33±14.1	68.0±12.8	*p: 0.012 **p: 0.017 ***p: 0.08 ****p: 0.04
TP	21	18	21	19	22	18	

TP = Total de participantes

ANOVA *Grupos de estudio comparando la medición final

** Grupo experimental comparando la medición antes vs. después

*** Grupo control comparando la medición de antes vs. después.

**** Grupo comparativo comparando la medición antes vs. después

Fuente: Elaboración propia

En cuanto a la memoria operativa, en el grupo experimental se registró una media al inicio de la intervención de 63.08, logrando una media al final de 76.0, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($t=5.5$; $p=0.011$). Mientras en el grupo control se registró una media

de 65.1 y posteriormente de 66.8, lo cual no representa diferencia significativa ($t=1.6$; $p=0.8$). En el grupo comparativo se registró una media al inicio de la intervención de 60.33, logrando una media al final de 68.0, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa ($t=4.3$; $p=0.05$). Lo anterior documenta resultados favorables para el grupo experimental al realizar un ANOVA en las diferencias intragrupo ($F=7.04$; con $p=0.023$). Determinándose diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo experimental, además se detectó un tamaño del efecto mayor en las fortalezas y habilidades cognitivas, así como en los indicadores de bienestar (Tabla 2).

DISCUSIÓN

Se ha descrito que las personas con olvido recurrente de aspectos relacionados con la vida diaria presentan rendimiento bajo en memoria visual, memoria operativa y memoria verbal (Montenegro M, 2013). Este fenómeno, conocido como quejas subjetivas de memoria, se caracteriza por la presencia de un conjunto de despistes y olvidos frecuentes relacionados con aspectos de la vida cotidiana que genera cierta desconfianza en el sujeto con respecto a sus propias capacidades mnésicas (Pellicer-Porcar O, 2014). Estos problemas de memoria pueden ser causados por factores emocionales, como ansiedad y depresión (Pearman, 2009; Pedrero- Pérez, 2013), como lo observado en el presente estudio, en cuanto a estrés y/o ansiedad (Tab 1). Como lo observado en el estudio de Katz y cols. (2016) en el que se confirmó que el estrés es un factor de riesgo para problemas cognitivos.

Por otro lado, a mayor edad aumenta la posibilidad de deterioro en la memoria, particularmente la memoria de trabajo o memoria operativa (MO) presenta un deterioro significativo que inicia alrededor de los 40 años y que, con el paso del tiempo se hace especialmente evidente conforme aumenta la complejidad de la tarea, indicando un problema, probablemente, relacionado con una reducción en los recursos de procesamiento, por lo que es importante considerar que la memoria, al igual que otras habilidades cognitivas, se puede mejorar, lo cual ha sido demostrado en estudios sobre plasticidad cognitiva, con el uso de extractos herbales combinados (*Gastrodia elata*, *Liriope platyphylla*, *Dimocarpus longan* y *Salvia miltiorrhiza*) mejorando la MO (Oran K, 2015).

En otros estudios, realizados con plantas, se demostró la actividad de metabolitos con propiedades neuroprotectoras, con especies de las familias: Solanaceae, Amaryllidaceae (Li X, 2013; Cortes, 2015). Orchidaceae (Wang Q, 2010), Rutaceae (Huang G, 2014), Apocynaceae (Currais A, 2014).

También se ha demostrado que *Ginkgo Biloba* mejora el flujo sanguíneo y la actividad cerebral, favoreciendo una buena memoria, y agilidad mental; al igual que otros extractos herbolarios de Uña de Gato, que dilata los vasos sanguíneos y ha demostrado utilidad en enfermedad de Alzheimer, así como el Ginseng, la Zarparrilla y la Cúrcuma, esta última además actúa como antiinflamatorio a nivel cerebral (Herrero MT, 203; Ming Z, 2012; Weinmann S, 2010).

En el presente estudio la mayoría de los participantes en el grupo experimental, que recibió la formulación herbal-mineral, experimentaron una mayor capacidad de concentración, mejora en la memoria de corto plazo y sensación de bienestar, manifestada por mejor calidad de sueño, más energía, mejor digestión de los alimentos y mejoría en las evacuaciones, en algunos desapareció el estreñimiento que padecían; y, como hallazgo relevante, un gran porcentaje de quienes usaron la formulación (grupo experimental) describieron crecimiento de cabello más rápido de lo habitual, incluso algunos pudieron detectar el crecimiento de cabello nuevo; pacientes con alopecia areata

podieron observar la reactivación de los folículos pilosos.

Lo anterior tal vez se puede explicar si se considera que el estrés oxidativo puede provocar disfunción mitocondrial, relacionada con la exocitosis de glutamato y la acumulación de placas β -amiloides, entre otras reacciones en cascada, que producen un exceso de especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (ERNO), que se manifiestan como alteración del bienestar general, mala digestión y otras deficiencias, demostrado en pacientes diagnosticados con pérdida de memoria y Enfermedad de Alzheimer (Swomley AM, 2014). También explicado dado que el estrés oxidativo altera vías de señalización en procesos de supervivencia, desarrollo, plasticidad, muerte e inflamación, a nivel celular, que desde luego alteran el sistema nervioso y otros sistemas (Grimm A, 2017; Flippo KH, 2017).

Es por ello por lo que la formulación empleada en el presente estudio, con una alta concentración de antioxidantes en los compuestos herbales y el mineral (zeolita), probablemente haya impactado a nivel de diferentes funciones celulares, mejorando, además de la memoria operativa y el bienestar cognitivo, otras funciones en diferentes aparatos y sistemas del organismo. Es así como se usan, cada vez más, antioxidantes en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. No obstante, se requiere ampliar las opciones de compuestos antioxidantes, multifuncionales y con bajos efectos secundarios para frenar la neurodegeneración (Yan MH, 2013; Alpay M, 2017; Liu Z, 2017).

CONCLUSIÓN

El uso de una formulación herbal-mineral en base a cannabidiol, raíz de ashwagandha, cúrcuma, quercetina, magnesio y zeolita activada favorece el bienestar cognitivo y la memoria operativa al fortalecer habilidades cognitivas, así como procesos relacionados con el bienestar general de los participantes en el estudio.

Sin embargo, se reconocen las limitantes que implican un tamaño de muestra reducido, por lo que se considera que al mejorar dicho aspecto se pueden enriquecer los hallazgos sobre esta formulación para mejorar la memoria operativa y otras funciones celulares, impactando en forma positiva en la salud.

AGRADECIMIENTOS

El presente estudio fue realizado gracias al denotado trabajo e interés de las y los empresarios mexicanos en la emergente industria del cannabis. Dicho trabajo es presentando y compartido, gracias a la participación de la empresa mexicana Mexicana Smart WW SAPI de CV, y la empresa, mexicana también, GRANDING INTERNATIONAL DE MÉXICO S.A de C.V., fundadas por compatriotas, cuyo objetivo es incentivar el desarrollo y la investigación en torno a los cannabinoides y el uso de zeolita (mineral de origen volcánico que funge como acarreador, detoxificante y antioxidante), para el desarrollo de productos con el respaldo técnico y científico que deben de cumplir y así poder poner a disposición de la sociedad un producto que coadyuve al mejoramiento de la salud.

Agradecimiento especial a Janeliy López González por su gran interés en siempre promover nuestro trabajo y vincularnos en la industria del cannabis. A Rodolfo Arturo Martínez Rogers, Roberto González Campos, Ernesto Reséndiz López y Javier Alanis Ortega por creer en nosotros y apoyarnos en el desarrollo de esta investigación.

REFERENCIAS

- Alpay M, Kismali G, Meral O, Sel T Ozmerdivenli R, Pasin O. (2017) Antioxidant therapy impresses in oxidative stress-induced kidney cells. *Bratisl Lek Listy* 118(2):89-94.
- Arena R, Guazzi M, Lianov L, Whitsel L, Berra K, Lavie CJ, Kaminsky L, Williams M, Hivert MF, Cherie Franklin N, Myers J. (2015) Healthy lifestyle interventions to combat noncommunicable disease-a novel nonhierarchical connectivity model for key stakeholders: a policy statement from the American Heart Association, European Society of Cardiology, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, and American College of Preventive Medicine. *Eur Heart J.* 36(31): 2097-109.
- Baddeley A. (2017) Modularity, working memory and language acquisition. *Second language research. Special Issue:* 1-13.
- Baddeley A. (2012) Working Memory: Theories, Models, and Controversies. *Annu. Rev. Psychol.* 63: 1-29.
- Beilharz JE, Maniam J, Morris MJ. (2015) Diet-Induced Cognitive Deficits: The Role of Fat and Sugar, Potential Mechanisms and Nutritional Interventions. *Nutrients.* 7(8): 6719- 38.
- Blusztajn JK, Slack BE, Mellott TJ. (2017) Neuroprotective Actions of Dietary Choline. *Nutrients* 9(8). Pii: E815.
- Castillo MA, Ruiz JC, Castillo MI. (2017) Mejora de las capacidades cognitivas en personas mayores. *Salud y cuidados durante el desarrollo.* (1): 145-49.
- Cook RL, O'Dwyer NJ, Parker HM, Donges CE, Cheng HL, Steinbeck KS, et al. (2017) Iron deficiency anemia, not iron deficiency, is associated with reduced attention in healthy young women. *Nutrients* 9(11). Pii: E1216.
- Cortes N, et al. (2015) Neuroprotective activity and acetylcholinesterase inhibition of five Amaryllidaceae species: A comparative study. *Life Sci.* 122:42-50.
- Currais A, et al. (2014) Screening and identification of neuroprotective compounds relevant to Alzheimer's disease from medicinal plants of S. Tomé e Príncipe. *J Ethnopharmacol.* 155(1):830-840.
- Derbyshire E. (2017) Do Omega-3/6 fatty acids have a therapeutic role in children and young people with TDAH? *J Lipids.* 6285218.
- Grimm A, Eckert A. (2017) Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem* 2017:1-14.
- Flippo KH, Strack S. (2017) Mitochondrial dynamics in neuronal injury, development and plasticity. *J Cell Sci* 130(4):671-81.
- Herrero MT, Terradillos MJ, Ramírez MV, Capdevila LM, López A, Riera K. (2013) Especies, hierbas medicinales y plantas. Usos en medicina: Revisión de la bibliografía científica (Medline). *Medicina Balear* 28 (2):35-42.
- Huang G, Kling B, Darras FH, Heilmann J, Decker M. (2014) Identification of a neuroprotective and selective butyrylcholinesterase inhibitor derived from the natural alkaloid evodiamine. *Eur J Med Chem* 81:15-21.
- Injoque I, Barreyro J, Calero A, Burin D. (2012) Memoria de Trabajo y vocabulario: Un modelo de interacción entre los componentes del modelo de Baddeley y el sistema de información verbal cristalizada. *Cuadernos de Neuropsicología / Panamerican Journal of Neuropsychology.* 6(1): 33-45.
- Katz MJ, Derby CA, Wang C, Sliwinski MJ, Ezzati A, Zimmerman ME, et al. (2016) Influence of perceived stress on incident amnesic mild cognitive impairment: results from the Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 30: 93-8
- Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, Chasman DI, Baber U, Mehran R, Rader DJ, Fuster V. (2016) Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary

- disease. *N Engl J Med.* 375(24): 2349-58.
- Li X, et al. (2013) Neuroprotective compounds from the bulbs of *Lycoris radiata*. *Fitoterapia.* 88:82-90.
- Liu Z, Zhou T, Ziegler AC, Dimitrion P, Zuo L. (2017) Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Oxid Med Cell Longev.* 2017.
- López M. (2011) Memoria de trabajo y aprendizaje: aportes de la neuropsicología. *Cuad. Neuropsicol.* 5(1): 25-47.
- Martínez B. (2010) Desarrollo de la memoria operativa en la infancia y adolescencia. *International Journal of Developmental and Educational Psychology.* 2(1): 807-814.
- Martínez García RM, Jiménez Ortega AI, López-Sobaler AM, Ortega RM. (2018) Estrategias nutricionales que mejoran la función cognitiva. *Nutr Hosp.* 35.
- Ming Z, Zhen D, Zhong Y, Shi X, Ya L. (2012) Effects of Ginkgo biloba extract in improving episodic memory of patients with mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Journal of Chinese Integrative Medicine.* 10(6):628-634.
- Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. (2015) Vitamin D status and cognitive decline rates in a multiethnic cohort of older adults. *JAMA Neurol.* 72(11):1295-303.
- Montenegro M, Montejo P, Claver-Martín D, Reinoso AI, De Andrés-Montes ME, García-Martín A, et al. (2013) Relación de las quejas de memoria con el rendimiento de memoria, el estado de ánimo y variables sociodemográficas en adultos jóvenes. *Rev Neurol* 57: 396-404.
- Oran K, Sunho L, Soonhyun B, Jooyeon J, Doo, Eun HL. (2015) Effects of the Combination Herbal Extract on Working Memory and White Matter Integrity in Healthy Individuals with Subjective Memory Complaints: A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial. *Korean J. Biol Psychiatry.* 22(2):63-77.
- Ortiz G, Cruz F, Villalobos R. (2019) Mala nutrición afecta funcionamiento cognitivo y actividad cerebral. *Boletín UNAM-DGCS* 177.
- Pearce K, Golley R, Lewis L, Cassidy L, Olds T, Maher C. (2018) The Apples of Academic Performance: Associations Between Dietary Patterns and Academic Performance in Australian Children. *J Sch Health.* 88(6): 444-52.
- Pearman A. (2009) Predictors of subjective memory in young adults. *J Adult Dev* 16:101-7.
- Pedrero-Pérez EJ, Ruiz-Sánchez de León JM. (2013) Quejas subjetivas de memoria, personalidad y sintomatología prefrontal en adultos jóvenes. *Rev Neurol* 57: 289-96.
- Pelegrina S, Lechuga T, Castellanos C, Elosúa R. Memoria de trabajo. En: Bajo M, Fuentes L, Castillo J, Rueda C. (2016). *Mente y cerebro: de la Psicología experimental a la neurociencia cognitiva.* Madrid: Alianza Editorial; p. 237-262.
- Pellicer-Porcar O, Mirete-Fructuoso M, Molina-Rodríguez S, Soto-Amaya J. (2014) Quejas subjetivas de memoria en adultos jóvenes: influencia del estado emocional. *Rev Neurol* 59: 543-50.
- Rosas M. (2017) Relación entre la memoria a corto plazo y la edad [Internet]. Asociación Mexicana de Psicoterapia y Educación: Ayala S; 4 de agosto [consultado: 20/06/2021]. Disponible en: <https://www.psicoedu.org/relacion-entre-la-memoria/?v=55f82ff37b55>
- Shah TM, Weinborn M, Verdile G, Sohrabi HR, Martins RN. (2017) Enhancing Cognitive Functioning in Healthy Older Adults: a Systematic Review of the Clinical Significance of Commercially Available Computerized Cognitive Training in Preventing Cognitive Decline. *Neuropsychol Rev.* 2017 Mar;27(1):62-80. doi: 10.1007/s11065-016-9338-9. Epub 2017 PMID: 28092015.
- Shatil E, Mikulecká J, Bellotti F, Bureš V. (2014) Novel television-based cognitive training

- improves working memory and executive function. *PLoS One*. 9(7):e101472. doi: 10.1371/journal.pone.0101472. PMID: 24992187; PMCID: PMC4081563.
- Schade Y, Ramírez R, Nazar G, Buhring V, Rehbein L. (2019) Percepción de autoeficacia y rendimiento en tareas de memoria operativa: Comparación entre adultos mayores y jóvenes. *Rev. chil. neuro-psiquiatr.* 57(2): 129-138.
- Swomley AM, et al. (2014) Abeta, oxidative stress in Alzheimer disease: Evidence based on proteomics studies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis* 1842(8):1248–1257.
- Véliz M, Riffo B, Salas J, Roa R. (2018) Left sentences processing in Spanish: effects of age, working memory, syntactic complexity and a concurrent memory load. *Alpha (Osorno)*. 46: 175-197.
- Verhaeghen P. (2012) “Working memory still working: Age-related differences in working memory and executive control”. En: Moshe Naveh-Benjamin y Nobuo Ohta (Eds.). *Memory and Aging: Current Issues and Future Directions*. New York: Psychology Press; p. 3-30.
- Wang Q, Gong Q, Wu Q, Shi J. (2010) Neuroprotective effects of *Dendrobium* alkaloids on rat cortical neurons injured by oxygen-glucose deprivation and reperfusion. *Phytomedicine*. 17(2):108-115.
- Warthon-Medina M, Moran VH, Stammers AL, Dillon S, Qualter P, Nissensohn M, et al. (2015) Zinc intake, status and indices of cognitive function in adults and children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 69(6):649-61.
- Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich S. (2010) Effects of *Ginkgo biloba* in dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 10:14.
- Yan MH, Wang X, Zhu X. (2013) Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. *Free Radic Biol Med* 62:90–101.

Polimorfismos del CYP450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico de Caldas.

Eduardo Rubio Jaramillo¹, David Stiven Ruiz Castaño¹, Santiago Sánchez Herrera¹, Paula Tatiana Uribe Echeverry², Nataly Bolaños Terán³.

¹ Programa de Medicina, Décimo Semestre, Universidad de Manizales, Semillero de medicina Traslacional. ²Docente de Biología Celular y Molecular, Universidad de Manizales, Semillero de medicina Traslacional. ³Médica, Universidad de Manizales, Semillero de medicina Traslacional.

Resumen: El dolor crónico, un dolor persistente o recurrente, que dura más de tres meses, está caracterizado por dolor físico, discapacidad, alteraciones emocionales e impacto negativo en la calidad de vida. Para el manejo de este se han implementado múltiples estrategias, entre estas el cannabis medicinal. Sin embargo, se ha evidenciado variabilidad en la respuesta de los pacientes al tratamiento, y se piensa que esto está condicionado por las isoenzimas metabólicas de la familia del citocromo P450 (CYP 450). Objetivo: Caracterizar los polimorfismos en genes del citocromo P450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico del departamento de Caldas. Materiales y Métodos: se incluyeron personas mayores de 18 años que asistían a la IPS Tu Cuidado durante el primer semestre del año 2021 tratados por tres meses con una preparación magistral de 50% de tetrahidrocannabinol (THC) y 50% de cannabidiol (CBD), se tomaron muestras de sangre periférica que fueron procesada para genotipificar los alelos silvestres (*1/*1) y variantes para los alelos *2 y *3 del CYP2C19. Resultados esperados: Las variables categóricas y genotípicas serán recolectadas, organizadas e interpretadas para determinar el grado de homocigosis y heterocigosis de los alelos y asociarlos con el metabolismo de los fitocannabinoides y los hallazgos clínicos.

Palabras Clave: CYP2C19, Polimorfismo Genético, Metabolismo, Cannabidiol, Efectos Colaterales y Reacciones Adversas Relacionados con Medicamentos

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico, un dolor persistente o recurrente, que dura más de tres meses, está caracterizado por dolor físico, discapacidad, alteraciones emocionales e impacto negativo en la calidad de vida (Überall, 2020). Para el manejo de este se han implementado múltiples estrategias, entre estas el cannabis medicinal (OMS, 2016). Sin embargo, se ha evidenciado variabilidad en la respuesta de los pacientes al tratamiento, y se piensa que esto está condicionado por las isoenzimas de la familia del CYP450 (Gulati et al., 2014). De esta manera, el objetivo de este trabajo consistió en caracterizar los polimorfismos en genes del citocromo P450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico del departamento de Caldas.

1.1 Planteamiento del problema

En la práctica clínica relacionada con el manejo del dolor, y más específicamente del dolor crónico, se ha visto como los pacientes que son poliformulados o no, aun siendo manejados con analgésicos muy potentes, pueden llegar a presentar una falla terapéutica, refractariedad al tratamiento e incurrir no solo en un efecto por debajo de lo esperado, sino que también puede conllevarle todas las reacciones adversas de estos. Como una forma de solucionar este problema se ha tratado de implementar el uso del cannabis medicinal, pero a su vez aparecen problemas relacionados al tratamiento con este ya que los pacientes pueden variar en su reacción o incluso no encontrar ningún beneficio con este manejo. La respuesta de los pacientes frente al tratamiento con cannabis es, de alguna manera, condicionada por polimorfismos de la principal familia de enzimas

metabólicas (CYP450) de manera que puede presentarse una respuesta metabólica que genere varios efectos adversos por concentraciones elevadas de fitocannabinoides; o, por el contrario, que no se logre obtener una concentración mínima efectiva de los componentes activos que instaure los efectos esperados y deseados. Por lo tanto, es indispensable que los polimorfismos en los genes de las enzimas del CYP450 asociadas al metabolismo de fitocannabinoides sean determinados en cada paciente que usa medicamentos derivados del cannabis para brindar una terapia con dosificación individualizada en función de las variantes genéticas de las enzimas metabólicas. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿De qué manera influyen los polimorfismos en genes del citocromo P450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico?

Tabla 1. Secuencia iniciadores para CYP2C19.

Alelo	Secuencia iniciadores
	5´AATTACAACCAGAGCTTGGC3´F
CYP2C19*2	5´TATCACTTTCCATAAAAGCAAG3´ R
	5´TATTATTATCTGTAACTAATATGA´3 F
CYP2C19*3	5´ACTTCAGGGCTTGGTCAATA3´ R

Fuente: Autores

1.2 Justificación

El uso de cannabis con fines médicos y científicos ha tenido un gran auge en los últimos años, debido a los distintos componentes bioactivos encontrados en los extractos que se obtienen a partir de estas plantas y que han demostrado tener efectos positivos en el manejo terapéutico sintomatológico de diferentes procesos patológicos, razón por la cual estos y las características farmacológicas que poseen, en gran medida condicionados por factores particulares, han sido objeto de estudio en numerosas poblaciones a nivel mundial en aras de mejorar la calidad de vida y controlar los síntomas, disminuyendo así la intensidad del dolor. Existe gran número de investigaciones científicas sobre los efectos terapéuticos con cannabinoides y sus derivados. En el año 2017, el comité científico investigativo acerca de los efectos de la marihuana en la salud reportó mayor evidencia para el tratamiento del dolor crónico en adultos. Sin embargo, se ha evidenciado escasez de estudios en poblaciones latinoamericanas, para lo cual actualmente se presenta un interés en la investigación del posible impacto generado por el uso del cannabis medicinal en estas poblaciones y más específicamente en Colombia, pues no se han llevado a cabo estudios relativos a la influencia de los polimorfismos en el metabolismo, la dosificación y respuesta al tratamiento para dolor crónico.

OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Caracterizar polimorfismos en genes del citocromo P450 asociados al metabolismo de fitocannabinoides en pacientes con dolor crónico del departamento de Caldas.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar por técnicas moleculares polimorfismos de nucleótido sencillo en genes de la familia CYP2 asociada a metabolismo de cannabidiol (CBD) en la población de estudio
- Determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos en la familia CYP2 asociada a metabolismo de cannabidiol (CBD) en la población de estudio

- Definir el tipo de metabolizador de acuerdo con las frecuencias genotípicas y alélicas en la población de estudio.

REFERENTE TEÓRICO

El dolor crónico es definido como un dolor persistente o recurrente, con una duración mayor a tres meses, que se caracteriza por dolor físico, discapacidad, alteraciones emocionales y un impacto negativo en la calidad de vida (Überall, 2020). Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor crónico se puede asociar a un fracaso terapéutico y complicaciones sistémicas (Martínez Sánchez et al., 2014). Según la escala analgésica de la OMS, los medicamentos de mayor uso para el tratamiento del dolor son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), los corticosteroides y los opioides; sin embargo, se ha observado recientemente una tendencia aumentada en el empleo de estrategias terapéuticas farmacológicas alternativas como el empleo de cannabis medicinal, con el propósito de aliviar el dolor, así como para el manejo paliativo sintomático de una amplia variedad de enfermedades (OMS, 2016).

Entre las patologías englobadas en el campo del dolor crónico se encuentran tanto enfermedades terminales de origen oncológico como muchos otros trastornos en los distintos sistemas del cuerpo humano, como el nervioso, cardiovascular, muscular y osteoarticular, entre otros (Abramovici et al., 2018).

La fibromialgia es un síndrome musculoesquelético generalizado que se presenta predominantemente en el género femenino (relación 10:1 con respecto al género masculino) cuya fisiopatológico aún no se conoce con precisión, pero se cree que un desequilibrio de neurotransmisores asociado a defectos en las vías tanto periféricas como centrales que juegan un papel crucial en el procesamiento del dolor. Aparte de ser eminentemente un cuadro manifestado con dolor crónico, generalizado, profundo e intenso de tipo neuropático (alodinia e hiperalgesia); se asocia a otros síntomas neurológicos, psicológicos y psiquiátricos. Además, ha mostrado ser refractaria al tratamiento convencional para el dolor. Pese a que no se han realizado estudios clínicos controlados, mediante una encuesta de tipo transversal que fue aplicada a mujeres que padecen esta condición y que habían utilizado cannabis para el manejo sintomático se encontró que estas referían una mejoría marcada en cuanto al dolor y a la rigidez que esta condición les genera y secundario a esto el impacto en las alteraciones psicológicas que vienen asociadas a esta enfermedad (Abramovici et al., 2018); (Chavez Hidalgo, 2013).

La osteoartritis (OA) también es una condición de muy alta prevalencia en nuestro territorio, y sumado a esto es la principal causa de artritis y la principal causa de discapacidad en pacientes mayores de 65 años. Esta condición se da gracias a un conjunto de factores genéticos, metabólicos, bioquímicos, y biomecánicos, que van a generar un daño en el cartílago articular desencadenando una respuesta inflamatoria que se encarga de generar daño en cartílago, hueso subcondral y membrana sinovial. Todos estos daños a nivel articular van a desencadenar discapacidad y un intenso dolor a este nivel. En cuanto al dolor, se considera de tipo mixto ya que tiene componentes neuropáticos, inflamatorios, nociceptivos y no nociceptivos lo que explica por qué se presenta refractariedad al tratamiento convencional y conservador con diferentes tipos de analgésicos (Abramovici et al., 2018).

Diferentes estudios han expuesto la asociación con diferentes regiones cerebrales con respecto al dolor en OA. incluyendo las cortezas somatosensoriales primaria y secundaria, corteza insular, entre otras, sin embargo, tanto los receptores CB1 como CB2 se han encontrado en las articulaciones de las rodillas por lo que no sería necesario un acercamiento a nivel del sistema nervioso central.

3.1 Componentes biológicos del cannabis

Los cannabinoides son un conjunto de sustancias moduladoras que interactúan con receptores específicos del sistema endocannabinoide. Se llaman endocannabinoides a los producidos por el organismo a través de diferentes rutas metabólicas como parte de procesos fisiológicos. Por su parte, los fitocannabinoides son de origen vegetal y los cannabinoides sintéticos son producidos en un laboratorio. La planta de cannabis puede contener alrededor de 500 compuestos químicos diferentes, de los cuales aproximadamente 140 forman parte de la familia de fitocannabinoides, siendo los más estudiados desde el punto de vista terapéutico el cannabidiol (CBD) y el Delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ 9-THC o THC) (Kratz & Garcia de Palau, 2018).

El THC es el principal componente activo y el más abundante de la planta, con mayor potencia psicoactiva y presenta mayor afinidad por el receptor cannabinoide CB1 del sistema nervioso central (SNC) que por el CB2 del sistema inmunológico (Arévalo-Martín et al., 2014). El CBD es el segundo cannabinoide más abundante de la planta, desprovisto en gran medida de propiedades psicoactivas. Actúa principalmente como agonista de los receptores CB2 y 5HT1A a nivel del sistema inmunológico, SNC, digestivo y cardiovascular. Además, es un antagonista de los receptores GPR55 de las glándulas suprarrenales, tracto intestinal, bazo y SNC (10). Se ha atribuido al CBD un papel neuro protector e inhibitorio del sistema inmune, ya que tiene la capacidad de inhibir la producción de varias citoquinas (IL-8, IL-10, TNF-D, IFN γ) en algunas líneas celulares inmunitarias, indicando la posibilidad de producir efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias/autoinmunes (Zuardi, 2008).

Entre otras funciones descritas se ha encontrado propiedades de apoptosis, angiogénesis e inhibición de migración células lo que evita la propagación y metástasis de células tumorales. También parece bloquear los efectos excitatorios producidos por el THC, pues se ha comprobado que el CBD en animales privados de sueño disminuye la agresividad y psicoactividad causada por la administración de THC (Stout & Cimino, 2014).

3.2 Metabolismo del cannabis

Los procesos metabólicos de los fitocannabinoides son llevados a cabo por la gran familia de enzimas del citocromo CYP450, que contribuye de manera significativa al metabolismo primario de estos. Al unirse con estas enzimas pueden actuar como sustratos, inhibidores e inductores en dependencia de la naturaleza del compuesto y la dosis administrada, aspectos relevantes para las interacciones farmacológicas con otros medicamentos que posiblemente lleven a una falla terapéutica o a un efecto tóxico (Zendulka et al., 2016).

Los CYPs humanos se pueden clasificar en 18 familias y 44 subfamilias, ocho de las cuales están involucradas en el metabolismo de xenobióticos, asimismo, poseen varias isoformas que pueden tener distintos grados de afinidad por un mismo sustrato y una amplia gama de interacciones con este. Se cree que las isoformas 2C9 y 3A4 tienen la mayor importancia en el metabolismo primario

del THC, así como en el del cannabinoil (CBN). A diferencia de estos dos, el CBD es metabolizado principalmente por los CYPs 2C19 y 3A4 (Liu et al., 2013). Por otro lado, es posible que tanto el CBD como el CBN sean glucuronidados por varias isoformas de la enzima glucuroniltransferasa.

Los cannabinoides pueden actuar como reguladores de la actividad metabólica de la familia de enzimas CYP, posiblemente de manera alostérica, lo que generalmente lleva a una inhibición no competitiva de estas o a un enlentecimiento de la formación de productos a partir de sustratos, aunque también pueden producir una inhibición competitiva (13). El THC, CBN y CBD inhiben de manera competitiva las enzimas de CYP1A con distinta potencia, siendo el CBD el más fuerte seguido del CBN y último el THC. El CBD posee un gran efecto inhibitorio sobre el CYP2B6, mientras que el del THC y CBN es más débil para la misma isoforma. En cuanto al CYP2C9, el inhibidor más potente de la actividad enzimática es el CBN, seguido por el THC y CBD. Igualmente, los tres compuestos inhiben el CYP2C19 (Liu et al., 2013).

El efecto inhibitorio producido por los fitocannabinoides es dependiente del número de dosis que se emplee, de modo que con una dosis única generan una disminución de la actividad de algunos CYPs, mientras que con varias dosis administradas repetidamente evidencian un menor efecto sobre estas probablemente por inducción de la transcripción de los genes de los CYPs (Liu et al., 2013). Con respecto al CYP 2C19, esta enzima se involucra en el metabolismo del THC, CBN y, en mayor proporción con respecto a estos, en el del CBD (13). Hasta la fecha se han reportado nueve alelos variantes del CYP 2C19, de los cuales dos son particularmente importantes al ser mutaciones asociadas a una actividad enzimática defectuosa en poblaciones caucásicas y asiáticas. De estos dos, el alelo *2 contiene una mutación simple en el exón 5 que altera el proceso de corte y empalme; mientras que el alelo *3 contiene una mutación simple diferente en el exón 4 que produce un codón de paro prematuro (3), generando una proteína más corta tras el proceso de la traducción del ARN mensajero (ARNm).

METODOLOGÍA

4.1 Tipo de estudio

Estudio de tipo descriptivo y transversal.

4.2 Población

Se incluyeron personas mayores de 18 años que asistían al consultorio de la IPS tu cuidado durante el primer semestre del año 2021, nacidas en el departamento de Caldas, con dolor crónico y en tratamiento por más de tres meses con una preparación magistral de 50 % THC y 50% CBD (producida de acuerdo con la normativa del Ministerio de Salud de la república de Colombia) empleada como neuroprotectora, analgésica y antiinflamatoria. Se excluyeron los pacientes que poseían nivel de consanguinidad y aquellos que presentaron alguna condición terminal.

4.3 Muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico (a conveniencia) de pacientes con dolor crónico que asistían al consultorio Kannab y de la IPS Tu Cuidado.

Recolección de la información: Se realizó una charla informativa de 10 minutos donde se hizo

una explicación del proyecto, a su vez se realizó una invitación a formar parte de este respetando los principios bioéticos de autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Posteriormente se procedió a firmar el consentimiento informado autorizando el acceso y uso de la información clínica, así como la información derivada del proyecto con fines únicamente investigativos.

Recolección de las muestras: Durante el primer semestre del año 2021, en el consultorio médico de la IPS tu cuidado, personal autorizado tomó muestras de sangre obtenidas por punción venosa periférica en tubos vacutainer® con EDTA con criterios y protocolos de bioseguridad establecidos. Las muestras fueron rotuladas usando una codificación específica para facilitar su posterior manejo y luego fueron transportadas en nevera a la Universidad de Manizales y almacenadas a 4°C hasta su procesamiento.

4.5 Procesamiento de las muestras

- Extracción del material genético: Se tomaron 500 μ l de sangre de las muestras de los pacientes y se depositaron en tubos eppendorf de 1,5 ml. Posteriormente se realizó la extracción de ADN por la técnica Salting out (25). Tras la extracción se procedió a la verificación de la calidad del material genético por medio de la electroforesis en gel de agarosa al 0.8% p/v teñido con Gel Red™, la visualización se realizó con el transiluminador Enduro™ (Labnet). Las muestras fueron almacenadas a -20°C
- Genotipificación del CYP2C19*2 y *3
 - A. Amplificación por PCR: Se realizó una amplificación de los alelos *2 y *3 del CYP2C19 en condiciones previamente establecidas usando un termociclador marca Labnet, y con juegos de iniciadores específicos (Tabla 1). Se espera obtener mediante este proceso un fragmento de 169 pares de bases para el exón 5 del gen del CYP 2C19*2, que contiene la mutación puntual G(-681)A; y otro fragmento de 329 pares de bases para el exón 4 del gen del CYP 2C19*3, que contiene la mutación puntual G(-636)A (26). La visualización de los productos se realizó por medio de una electroforesis en geles de agarosa al 1.2%.
 - B. PCR-RFLP: Los productos obtenidos tras la PCR fueron usados para la genotipificación de los alelos *2 y *3 del CYP 2C19 a través de un análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (PCR-RFLP), siendo digeridos CYP2C19*2 y*3 respectivamente con las enzimas de restricción SmaI y BamHI. Posteriormente, los fragmentos de restricción fueron evaluados por el número y tamaño de las bandas de ADN visualizadas en geles de agarosa al 2-3% por tinción con el colorante Gel Red™ (26). Se espera obtener con este procedimiento patrones de digestión para los alelos silvestres (*1/*1) y variantes para los alelos *2 y*3 del CYP2C19 asociados con el metabolismo de fitocannabinoides.

4.6 Análisis estadístico de variables

Las variables categóricas y genotípicas serán recolectadas, organizadas y posteriormente interpretadas usando el software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) de IBM versión 24. Se considerará estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$. Los datos serán analizados por la prueba exacta de Fisher, se realizaron pruebas de X^2 (Chi cuadrado) para evaluar la bondad de ajuste entre las frecuencias alélicas observadas y las esperadas (Test de equilibrio de Hardy-

Weinberg), con la información obtenida mediante estos análisis se podrá determinar el grado de homocigosis y heterocigosis alélica, y se podrá asociar estos resultados con el metabolismo de los fitocannabinoides y los hallazgos clínicos.

4.7 Características del Fitomedicamento a base de extracto de cannabis

Selección de genéticas de cannabis, pertenecientes a la colección de CUBIKAN GROUP SAS, cultivos orgánicos licenciados en Colombia. Una mezcla de proporción 1:1 de los extractos full spectrum de las inflorescencias se indica una genética predominante LIMA LIMÓN CBD y COLOMBIAN WILD BERRIES, vehiculizándose a través de un aceite orgánico de oliva para crear una fórmula equilibrada en los efectos de los cannabinoides principales de Cannabidiol (CBD) y Tetrahidrocannabinidiol (THC), que proporcionan el efecto séquito gracias a la presencia de más cannabinoides, terpenos y flavonoides.

- LIMA -LIMÓN CBD: es una genética rica en CBD de predominancia indica, proveniente de selección e hibridación de variedades naturalizadas en Colombia.
- COLOMBIAN WILD BERRIES: es una variedad 100% indica rica en THC que ha sido producto de selección y fitomejoramiento.

El proceso de fabricación de los extractos Premium, incluye operaciones de extracción criogénica centrífuga con etanol USP, doble etapa de winterización y filtrado, evaporización del solvente y descarboxilación a bajas presiones para activar las formas ácidas de los cannabinoides manteniendo los perfiles volátiles en alta proporción.

La composición de esta preparación ha sido analizada por técnicas de analítica instrumental para caracterizar volátiles y establecer la concentración de los principales compuestos activos:

Principio activo	Concentración por envase de 30 ml (mg)	Concentración por cada gota (mg)
THC total	735	1.225
CBD total	730	1.217
CBG	120	0.200
CBN	145	0.240
CBL	30	0.05
CBC	74	0.12
Total cannabinoides	1834	3.052

RESULTADOS

Al contrastar y analizar los resultados de las encuestas aplicadas a los 54 pacientes, se encontró un rango de edad entre los 37 y 79 años con un promedio de 61.2, una mediana de 62, y una moda de 74 años. Los principales estratos socioeconómicos a los que pertenecían los pacientes fueron los estratos tres, cuatro y seis con unos porcentajes de 40%, 35.6% y 13.3%, respectivamente. Se encontró que la mayoría de los motivos de uso de cannabis medicinal fueron dos patologías, siendo la fibromialgia (47.5%), y la osteoartritis (35%). El promedio de tiempo de uso del cannabis

medicinal fue de 9.9, en los cuales se evidenció que el 57.4% no presentaron ninguna reacción adversa, pero hasta un 11.1% presentaron somnolencia y/o xerostomía; el 58,3% de los pacientes refieren haber presentado una mejoría del dolor tras iniciar esta terapia, mientras que el 20.8% no presentaron mejoría.

Con los anteriores datos y los resultados de las digestiones de los productos de la PCR, se encontró que para el alelo * 2 el 61.1% fueron homocigotos, el 22.2% fueron silvestres, y el 16.7% fueron heterocigotos, mientras que para el alelo * 3 el 74% fueron silvestres, el 16% fueron heterocigotos y el 10% fueron homocigotos.

5.1 Impactos esperados

Se espera que los resultados de esta investigación contribuyan a la integración entre la medicina biológica y la medicina de precisión, facilitando la determinación de la dosis que se debe administrar al tener en cuenta el tipo de metabolismo particular de los pacientes, evitando así tanto la aparición de una falla terapéutica como la generación de efectos secundarios indeseados.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de Manizales, IPS Tu cuidado, Cubikan Group, Kannab, MD Didier Andrés Orjuela Gaspar.

REFERENCIAS

- Abramovici, H., Lamour, S.-A., & Mammen, G. (2018). *Information for Health Care*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/information-medical-practitioners/information-health-care-professionals-cannabis-cannabinoids.html#authorship>
- Arévalo-Martín, A., Baño, M. D., Berrendero, F., Cabranes, A., Carrascosa, A. J., Lago, E. de, Díaz-Laviada, I., Fernández-Ruiz, J., Gómez, M., González, S., Guaza, C., Guzmán, M., Lastres-Becker, I., López-Rodríguez, M. L., Maldonado, R., Manzanares, J., Mato, S., Molina-Holgado, E., Núñez-Domínguez, L., ... Viveros, P. (2014). Guía Básica sobre los Cannabinoides. In *Sociedad española de investigación sobre Cannabinoides*. <http://www.ucm.es/info/seic-web/>
- Chavez Hidalgo, D. (2013). Actualización en fibromialgia. *Medicina Legal de Costa Rica*, 30(1), 83–88.
- Gulati, S., Yadav, A., Kumar, N., Kumar, G., Aggarwal, N., & Gupta, R. (2014). Frequency distribution of high risk alleles of CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4 genes in Haryana population. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 37(3), 1186–1193.
- Kratz, J., & Garcia de Palau, M. (2018). *Manual sobre cannabis medicina*. Barcelona, España: Kalapa Clinic SL.
- Liu, J., Tawa, G. J., & Wallqvist, A. (2013). Identifying cytochrome P450 functional networks and their allosteric regulatory elements. *PLoS One*, 8(12), e81980.
- Martínez Sánchez, L. M., Martínez Domínguez, G. I., Gallego González, D., Vallejo Agudelo, E. O., Lopera Valle, J. S., Vargas Grisales, N., & Molina Valencia, J. (2014). Uso de terapias alternativas, desafío actual en el manejo del dolor. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 21(6), 338–344.
- OMS. (2016). *Tratamientos farmacológicos. Escala analgésica de la OMS*.
- Stout, S. M., & Cimino, N. M. (2014). Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and

- inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metabolism Reviews*, 46(1), 86–95.
- Überall, M. A. (2020). A review of scientific evidence for THC:CBD oromucosal spray (nabiximols) in the management of chronic pain. *Journal of Pain Research*, 13, 399–410. <https://doi.org/10.2147/JPR.S240011>
- Zendulka, O., Dovrtelova, G., Nosková, K., Turjap, M., Sulcova, A., Hanus, L., & Jurica, J. (2016). Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Current Drug Metabolism*, 17(3), 206–226.
- Zuardi, A. W. (2008). Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 30, 271–280.

Análisis de fitocannabinoides en muestras de alimentos y material vegetal por GC/FID, HPLC/DAD y UHPLC-Q-ESI (+/-)- ORBITRAP

Leydé Gualteros¹, Elizeth Matajira¹, Elena Stashenko¹

¹Universidad Industrial de Santander / CROMMASS, Santander Colombia

Resumen: En el *cannabis* se han reportado la presencia de flavonoides, terpenos y cannabinoides; a la planta de *cannabis* se le han atribuido efectos psicoactivos debido al contenido de tetrahidrocannabinol (THC) y medicinales relacionados con la presencia del cannabidiol (CBD). El potencial fitoterapéutico del CBD ha suscitado interés en los investigadores y en la medicina natural, en la actualidad se encuentran en el mercado gran variedad de productos elaborados a base de *cannabis*, entre ellos: cosméticos, fitofármacos y alimentos que incorporan CBD dentro de sus componentes. Para monitorear las concentraciones de fitocannabinoides en el material vegetal y los productos a base de *cannabis* se establecieron métodos analíticos empleando técnicas cromatográficas tales como GC/FID, HPLC/DAD y UHPLC-ESI (+/-)-ORBITRAP para su cuantificación.

Palabras Clave: Tetrahidrocannabinol-THC, Cannabidiol-CBD, Cromatografía líquida, Cromatografía de Gases, *Cannabis*.

INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del sistema endocannabinoide, la investigación acerca del potencial farmacológico del *cannabis* ha incrementado considerablemente (Grotenhermen, 2005). Estudios han reportado que el *cannabis* contiene más de 500 compuestos, entre ellos; flavonoides, terpenos y se han identificado 100 cannabinoides, algunos de los más estudiados son el Δ^9 THC al que se le ha atribuido un efecto psicoactivo y el CBD con potencial fitoterapéutico, entre otros. Estudios sugieren que los extractos de *Cannabis sativa* tienen efectos medicinales, sin embargo, su uso se ve limitado debido al efecto psicotrópico generado por su componente principal el tetrahidrocannabinol- Δ^9 THC (Pagano, *et al.*, 2022).

Debido al potencial terapéutico de los cannabinoides, en la actualidad se elaboran productos enriquecidos con CBD, que tiene actividades antiinflamatorias, analgésica (Alba, *et al.*, 2022) y es coadyuvante en el tratamiento de enfermedades metabólicas, psicológicas, infecciosas entre otras patologías, también, se incorpora en productos cosméticos, para ayudar a prevenir el envejecimiento prematuro (Simran, *et al.*, 2022).

Teniendo en cuenta las regulaciones colombianas 315 de 2020 y 1478 de 2006, establecidas para la comercialización, consumo del material vegetal o de productos elaborados a base de *cannabis*, es necesario conocer las concentraciones de las mismas, para ello se emplean técnicas cromatográficas. En este trabajo de investigación, se implementaron metodologías para la identificación y cuantificación de cannabinoides, en material vegetal y productos terminados de *cannabis*, mediante GC/FID (Baranauskaite, *et al.*, 2020), HPLC/DAD (Križman, 2020) y UHPLC-Q-ESI+-ORBITRAP (HyunLee, 2020).

METODOLOGÍA

2.1. Análisis de fitocannabinoides en muestras de material vegetal y producto terminado a base de *cannabis*.

2.1.1 Análisis de CBD, THC y CBN en gomas y productos cosméticos

Para el análisis de THC, CBD y CBN en muestras de alimentos, se efectuó una extracción por QuEChERS y una posterior dilución del extracto obtenido. El análisis de las muestras, se realizó en un cromatógrafo de gases (GC) AT 6890N (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, EE.UU.), con detector de ionización de llama (FID). La inyección se realizó en modo *split* (30:1), Viny: 2 µL. La columna empleada en el análisis fue DB-5 (*J & W Scientific*, Folsom, CA, EE.UU.) de 5%-Ph-PDMS, de 60 m x 0.25 mm x 0.25 µm.

2.1.2. Análisis de CBD en grano de café tostado

Los extractos se obtuvieron mediante extracción sólido-líquido y adición de QuEChERS. Para el análisis de CBD se empleó un cromatógrafo líquido de ultra-alta eficiencia (UHPLC), 10401L (*Thermo Scientific*, Vanquish, Germering, Alemania), equipado con una bomba binaria de gradiente (*Thermo Scientific*, 8315515), un inyector automático de muestras (WPS 300TRS) y una unidad termostada para la columna (TCC 3000). La interfaz del LC/MS fue la electronebulización (HESI) y el espectrómetro de masas fue de alta resolución con un sistema de detección de corrientes de iones Q-ORBITRAP (Q-Exactive, *Thermo Scientific*, Bremen, Alemania). La separación cromatográfica se realizó en una columna *Hypersil GOLD Aq* (*Thermo Scientific*, Sunnyvale, CA, EE.UU.; 100 x 2.1 mm, 1.9 µm de tamaño de partícula) a 30 °C. La fase móvil fue A: una solución acuosa de ácido fórmico 0.2% v/v (agua), y B: ácido fórmico 0.2% v/v (acetónitrilo).

2.1.3 Análisis de cannabinoides en material vegetal de *cannabis* por GC/FID

El análisis de las muestras se desarrolló según el método acreditado por el ONAC: “<Laboratorio de Cromatografía y Espectrometría de Masas, CROM-MASS, de la Universidad Industrial de Santander> con acreditación ONAC vigente a la fecha, con código de acreditación 10-LAB-067 ISO/IEC 17025:2017” El análisis de las muestras se realizó en un cromatógrafo de gases (GC) AT 6890N (*Agilent Technologies*, Palo Alto, California, EE.UU.), con detector de ionización de llama (FID). La inyección se realizó en modo *split* (30:1), Viny: 2 µL. La columna empleada en el análisis fue DB-5 (*J & W Scientific*, Folsom, CA, EE.UU.) de 5%-Ph-PDMS, de 60 m x 0.25 mm x 0.25 µm.

2.1.4 Análisis de cannabinoides en material vegetal de *cannabis* por HPLC/DAD

Los extractos se obtuvieron mediante extracción sólido-líquido y sonicación. El análisis de CBD-A, CBG-A, CBD, THC-V, CBG, THC-A, CBN, THC y CBC, se llevó a cabo en un cromatógrafo de líquido de alta eficiencia, HPLC 1260 *Infinity* (*Agilent Technologies*, Palo Alto, CA, EE.UU.) equipado con una bomba cuaternaria de gradiente (G1311C), un inyector automático de muestras (G1329B), una unidad termostada para la columna (G1316A) y un detector de arreglo de diodos (G1315D). La separación cromatográfica se llevó a cabo con una columna C18 Kinetex (*Phenomenex*, Torrance, CA, EE.UU.; 250 × 4,6 mm d.i., 5 µm de tamaño de partícula) a 30 °C.

CONCLUSIONES

Se estableció un método analítico para el análisis de THC, CBD y CBN, en muestras de material vegetal de *cannabis* por GC/FID. Se implementó un método analítico para la cuantificación de CBD-A, CBG-A, CBD, THC-V, CBG, THC-A, CBN, THC y CBC, en muestras de material vegetal de *cannabis* por HPLC/DAD. Se cuantificaron THC, CBD y CBN en muestras de alimentos y

productos cosméticos por medio de extracción QuEChERS, empleando cromatografía de gases acoplada a un detector de ionización en llama GC/FID. Se implementó un método cromatográfico para la cuantificación de CBD en grano verde de café, empleando por cromatografía líquida de ultra-alta resolución con detector de masas *ORBITRAP*, UHPLC-ESI (+/-)- *ORBITRAP*.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Industrial de Santander, al laboratorio de cromatografía y espectrometría de masas- CROMMASS y a William SALGAR, Químico, M.Sc., a Jairo René Martínez, Químico, Ph.D., y al *CannaWorldCongress 2022*.

REFERENCIAS

- Alba, A. *et al*, (2022). Cannabinoids induce functional Tregs by promoting tolerogenic DCs via autophagy and metabolic reprogramming. *Mucosal Immunology*, 15, 96–108.
- Barauskaite, J. *et al*, (2020). Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in *Cannabis sativa L. spp. sativa* (hemp). *Phytochemical analysis*, 31 (4), 516–521.
- Grotenhermen, F. (2005). Cannabinoids. *Current Drug Targets - CNS & Neurological Disorders*, 4 (5), 507– 530.
- HyunLee, J. (2020). Development of a specific fragmentation pattern-based quadrupole-*ORBITRAP*TM mass spectrometry method to screen drugs in illicit products. *Analytical chemistry*. 60(1), 86–94.
- Križman, M. (2020). A simplified approach for isocratic HPLC analysis of cannabinoids by fine tuning chromatographic selectivity. *European Food Research and Technology*, 246, 315–322.
- Pagano, C. *et al*, (2022). Cannabinoids: Therapeutic Use in Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3344), 1–20.
- Simran, K. *et al*, (2022). Role of Cannabinoids in Various Diseases: A Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 23(10).

Oncología: Cannabis y tratamientos alternativos complementarios en pacientes oncológicos en el Ecuador.

Julio Vicencio^{1,2}

¹ *Departamento de estudios y desarrollo cannabis medicinal EDCANNAMED.*

² *Centro de terapias alternativas y complementarias MAYU ECUADOR.*

Resumen: Según la agencia internacional de investigación del cáncer (IARC), El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones. Por lo que convierte a las enfermedades oncológicas en una crisis de salud a nivel mundial, elevando el interés de utilizar diversas practicas alternativas complementarias e integrarlas a los diversos sistemas de salud en América latina. La Organización Mundial de la Salud, a través de la resolución de la Asamblea Mundial de la Salud sobre medicina tradicional, reconoce las distintas prácticas de medicina alternativa complementaria como estrategia para disminuir la problemática actual que sufren los sistemas de salud. Los profesionales de la salud en general han expresado opiniones positivas cuando la Medicina Alternativa y Complementaria se usa 'complementariamente' y no como una 'alternativa'. Los resultados publicados hasta ahora han demostrado que la MAC puede contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer y su bienestar general. Esta revisión de casos oncológicos, intenta demostrar al sistema convencional de salud lo importante de la integración y desarrollo científico de las diversas prácticas de Medicina Alternativa y Complementaria donde los extractos de diversas plantas como el cannabis se convierten en dianas terapéuticas muy valiosas las mismas que ayudarían a disminuir la crisis de salud que vivimos en la actualidad en el sistema de salud ecuatoriano y en América Latina.

Palabras Clave: Oncología, Terapias alternativas, Fitoterapia, Cannabis, Micología, MTC (Medicina tradicional, complementaria), CAM (Complementary alternative medicine), MAC (Medicina alternativa complementaria).

INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes:

¿Qué es el Cáncer?: «Cáncer» es un término genérico utilizado para designar un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de «tumores malignos» o «neoplasias malignas». Una característica definitoria del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, en un proceso que se denomina «metástasis». La extensión de las metástasis es la principal causa de muerte por la enfermedad.

Según la agencia internacional de investigación del cáncer (IARC), El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones. Los casos de cáncer más prevalentes a nivel Mundial fueron los siguientes:

- Mama (2,26 millones de casos)
- Pulmón (2,21 millones de casos)
- Colon rectal (1,93 millones de casos)

- Próstata (1,41 millones de casos)
- Piel (distinto del melanoma) (1,20 millones de casos)
- Gástrico (1,09 millones de casos).

Los tipos de cáncer que causaron un mayor número de fallecimientos en 2020 fueron los siguientes:

- Pulmón (1,8 millones de defunciones)
- Colorrectal (916 000 defunciones)
- Hepático (830 000 defunciones)
- Gástrico (769 000 defunciones)
- Mama (685 000 defunciones).

En el Ecuador se detectaron más de 29,000 casos oncológicos donde a las neoplasias malignas se le atribuyen en gran parte a carcinoma de mama y cáncer prostático. (International Agency for Research on Cancer 2022)

1.2 Medicina Alternativa complementaria antecedentes.

1.2.1 Historia y usos actuales en Ecuador

El uso de plantas y sustancias medicinales nace de la necesidad básica terapéutica para tratar diversas enfermedades, las mismas que se han presentado a lo largo del desarrollo de la vida y evolución del ser humano, las practicas complementarias de salud en un inicio no eran clasificados dentro de las alternativas del siglo XXI , ni eran ningún complemento de otras terapias, más bien estas prácticas se han usado primitivamente desde hace miles de años con el objetivo de buscar alivio a las diversas condiciones de salud ligadas en nuestra evolución como especie, no solo con el objetivo de la salud sino con el fin de investigar los diversos usos de las plantas y sustancias naturales con fines de desarrollo social, económico y tecnológico. Según la Asociación Estadounidense para el Avance de la Ciencia en el año 1960 se descubre uno de los registros más interesantes, un entierro Neanderthal, donde se encontraron varias sustancias vegetales como resinas, flores, semillas que datan de más de 60,000 años a.c.

Si analizamos en una línea de tiempo los registros históricos de varias civilizaciones vemos el estrecho laso que tienen el uso de plantas y productos naturales en la diversas culturas del mundo hasta la presente fecha, no existe civilización que no ha hecho uso de las plantas como fuentes de alimentos y de medicina, hasta en la simplicidad de los animales se observa el uso de plantas para mejorar sus condiciones de salud, vamos a nombrar varias culturas que han hecho uso de este tipo de terapias a lo largo del tiempo: Shen Nung data de más de 5,000 años a.c., quien se le atribuyen según los antiguos textos chinos la identificación de cientos de plantas medicinales y venenosas lo que fue crucial para el desarrollo de la agricultura, el Papiro de Ebers que pertenece a la cultura egipcia y data de más de 3,500 años a.c., donde se describe más de 700 usos de plantas medicinales, el Ayurveda, la medicina Amerindia y usos de plantas que datan del imperio pre incaico y la lista es más larga, retomando las sabias palabras del padre de la medicina Hipócrates "que el alimento sea

tu medicamento” quien vivió entre el 380-460 años a.c., investigando más de 400 plantas medicinales y desarrolló varias técnicas terapéuticas, Aristóteles famoso filósofo y padre de la filosofía occidental con quien uno de sus mejores alumnos Teofrasto inicio la ciencia del uso de plantas con detalles taxonómicos de los compuestos vegetales en los jardines botánicos de la antigua Atenas.

El uso de las propiedades Fito-farmacológicas de las plantas han sido investigadas y desarrolladas desde a hace miles de años demostrando la seguridad y eficacia, la fitoterapia y las prácticas de herbolaria no es algo de ahora, el uso de plantas y varios elementos terapéuticos han demostrado su eficacia y sus múltiples usos en los años de experiencia, también en la actualidad hay cientos de investigaciones científicas que se han realizado en varios países del mundo, la ciencia reconoce las propiedades terapéuticas de la fitoterapia y el uso de las terapias alternativas y complementarias que en el Ecuador se rigen por el acuerdo Ministerial #00000037 normativa para el ejercicio de las terapias alternativas y complementarias, en el Ecuador el acceso a la medicina alternativa tradicional y complementaria es un derecho constitucional.

1.2.1 Medicina alternativa complementaria según la OMS

De acuerdo con la organización mundial de la salud y sus estados miembros se define los siguientes conceptos: “En todo el mundo, la medicina tradicional es el pilar principal de la prestación de servicios de salud, o su complemento. En algunos países, la medicina tradicional o medicina no convencional suele denominarse medicina complementaria. La resolución de la Asamblea Mundial de la Salud sobre medicina tradicional (WHA62.13), adoptada en 2009, pide a la directora general de la OMS que actualice la estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005, sobre la base de los progresos realizados por los países y los nuevos problemas que se plantean actualmente en el campo de la medicina tradicional. Por lo tanto, la estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023 vuelve a evaluar y desarrollar la estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2002-2005, y señala el rumbo de la medicina tradicional y complementaria (MTC) para el próximo decenio. Las siglas MTC (Medicina tradicional y complementaria), así definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS), fusiona los términos “medicina tradicional” y “medicina complementaria”, y abarca productos, prácticas (homeopatía, acupuntura, quiropráctica, naturopatía, osteopatía.) y profesionales que las practican. La MTC es una parte importante y con frecuencia subestimada de la atención de salud. Se la practica en casi todos los países del mundo, y la demanda va en aumento. La medicina tradicional de calidad, seguridad y eficacia comprobadas contribuye a asegurar el acceso de todas las personas a la atención de salud. Muchos países reconocen actualmente la necesidad de elaborar un enfoque coherente e integral de la atención de salud, que facilite a los gobiernos, los profesionales sanitarios y muy especialmente, a los usuarios de los servicios de salud, el acceso a la MTC de manera segura, respetuosa, asequible y efectiva. Una estrategia mundial destinada a promover la integración, reglamentación y supervisión apropiadas de la MTC será de utilidad para los países que desean desarrollar políticas dinámicas relativas a esta parte importante, y con frecuencia vigorosa y expansiva, de la atención de salud.” (Pagina 7-8, 2005-2023).

1.3 Terapias alternativas complementarias

1.3.1 Fitoterapia

La fitoterapia o medicina herbal es una práctica de medicina alternativa y complementaria que actual mente ha podido demostrar su acción terapéutica en diversos estudios científicos, sin la herbolaria y el uso empírico de las plantas no se hubiera llegado al desarrollo de la fitoterapia, cuando se trata del campo de trabajo es multidisciplinario el entendimiento e investigación de la fitoterapia y los practicantes fito terapeutas quienes suelen trabajar en conjunto con las siguientes ciencias investigativas: botánica, bioquímica, etnobotánica, herbolaria, trofología, medicina tradicional, veterinaria, etc., por el extenso reino de las plantas vasculares y sus múltiples usos es necesario varias ramas de investigación más aun cuando se habla de la salud. “La interpretación y aceptación de tal evidencia para las prácticas fitoterapéuticas varían en algunos países, mientras que, en otros países, la fitoterapia se considera una forma de medicina tradicional” (Blagodatski et al., 2018).

1.3.2 Micología (Fungoterapia)

Los hongos medicinales se han utilizado a lo largo de la historia de la humanidad para el tratamiento de diversas enfermedades, incluido el cáncer. En la actualidad han sido intensamente estudiados para desvelar la naturaleza química y los mecanismos de acción de su capacidad biomédica. El tratamiento dirigido del cáncer no perjudicial para los tejidos sanos se ha convertido en un objetivo deseado en las últimas décadas y los compuestos de origen fúngico proporcionan una amplia reserva de posibles fármacos innovadores. demostramos la naturaleza compleja y multinivel de su potencial anticancerígeno, basándonos en diferentes grupos de compuestos que pueden atacar simultáneamente diversos procesos biológicos relevantes para el tratamiento del cáncer, centrándose en objetivos específicos. enfoques específicos para los tejidos malignos. Mostramos que algunos aspectos de la fungoterapia de tumores se estudian relativamente bien, mientras que otros aún esperan ser completamente desentrañados. También prestamos atención a los tipos de cáncer que son especialmente susceptibles a los tratamientos fúngicos.

1.3.3 Endocannabinología y fitocannabinoides

La planta *Cannabis sativa* L. se ha utilizado como remedio a base de hierbas durante siglos y es la fuente más importante de fitocannabinoides. El sistema endocannabinoide (SEC) consta de receptores, ligandos endógenos (endocannabinoides) y enzimas metabolizadoras, y juega un papel importante en diferentes procesos fisiológicos y patológicos. Los fitocannabinoides y los cannabinoides sintéticos pueden interactuar con los componentes de SEC u otras vías celulares y, por lo tanto, afectar el desarrollo o progresión de enfermedades, incluido el cáncer. En pacientes con cáncer, los cannabinoides se han utilizado principalmente como parte de los cuidados paliativos para aliviar el dolor, aliviar las náuseas y estimular el apetito. Además, numerosos cultivos celulares y estudios en animales demostraron los efectos antitumorales de los cannabinoides en varios tipos de cáncer (Dariš et al., 2019).

En el Ecuador en el año 2019 se despenaliza el uso de cannabis medicinal, el acceso a reducir el dolor y tener una medicina regulada y de calidad actualmente es un derecho constitucional, el autor de esta revisión de casos colaboro con varios entes como la Defensoría Pública y la asociación de pacientes con enfermedades catastróficas y degenerativas los mismos quienes intervinieron en el

proceso de regulación y el acceso al cannabis medicinal, actual mente el COIP (Código orgánico integral penal) despenaliza el uso de cannabis como sustancia libre hasta el 1% de thc y bajo receta especial más del 1% de THC, de igual manera reconoce su uso en terapias alternativas.

Las enfermedades oncológicas pueden estar ligadas a varias condiciones deficientes de salud , las terapias alternativas complementarias mantienen un enfoque fundamental mejorando la calidad de vida de los pacientes desde el cuidado apropiado y seguimientos personalizados, la revisión de las diversas terapias y medicaciones oncológicas convencionales para evaluar potenciales interacciones medicamentosas ya que de por sí un alto porcentaje de pacientes busca tratamientos alternativos sin saber las posibles reacciones farmacológicas, optimizar la ingesta de agua de calidad, manteniendo una dieta equilibrada baja en carbohidratos refinados y azúcares, optimizar la ingesta de vitaminas y minerales. Hay varios recursos terapéuticos que ayudan a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes aumentando la esperanza de vida y mejorando los diversos trastornos emocionales que pueden generar este tipo de enfermedades terminales.

1.4 Compuestos terapéuticos que use en esta revisión de casos oncológicos.

A continuación, se detallarán algunos compuestos terapéuticos que ocupa la MAC en casos oncológicos.

- Nombre popular: clavo de olor.

Nombre científico: (*Syzygium aromaticum*).

“El aceite esencial derivado de los brotes de clavo (*Syzygium aromaticum*) se ha utilizado como agente quimiopreventivo en la medicina ayurvédica. Las propiedades antivirales, antibacterianas y anticancerígenas de su quimioesqueleto han motivado este estudio para explorar su eficacia en la industria farmacéutica.” (system, 2019)

- Nombre popular: Ajenjo dulce.

Nombre científico: *Artemisia Absinthium L.*

Como resultado del estudio se determinó que el extracto de *Artemisia Absinthium L.* mostró un efecto antioxidante, y como resultado del análisis de contenido realizado con LC-MS/MS se determinaron componentes fenólicos, siendo el más abundante el ácido clorogénico, seguido del ácido químic. ácido cinámico, rhoifolina y ácido málico. El extracto AA mostró actividad citotóxica en las células cancerosas DLD-1 y ECC-1, mientras que se determinó que el efecto citotóxico en las células HEK-293 era bajo. Se determinó que al aumentar la cantidad intracelular de radicales libres en las células cancerosas, se producía daño en el ADN, lo que consecuentemente conducía a la apoptosis de la célula cancerosa (Koyuncu, 2018).

- Nombre popular: Linshi-Reishi.

Nombre científico: *Ganoderma lucidum*.

Ganoderma lucidum es una medicina natural ampliamente utilizada y recomendada por médicos y naturópatas asiáticos por sus efectos de apoyo en el sistema inmunológico. La investigación de laboratorio y un puñado de ensayos preclínicos han sugerido que *G. lucidum* tiene propiedades anticancerígenas e inmunomoduladoras prometedoras. La popularidad de tomar *G. lucidum* como medicina alternativa ha ido en aumento en pacientes con cáncer (Jin et al., 2016).

- Nombre popular: Shilajit+Zeolite

Nombre científico: Ácidos Húmicos y ácidos fulvicos USP.

Específicamente, se encontró que las células Hep3B eran más sensibles para la aplicación de 48 horas con un valor de IC50 de 1,58–2,43 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$. Además, el ácido fúlvico aumentó significativamente los genes apoptóticos en los niveles de ARNm en comparación con el grupo de control no tratado (Aydin et al., 2017).

1.5 Terapia Metabolica- Dieta Cetogenica

Aunque el cáncer sigue siendo uno de los desafíos globales más importantes que enfrenta la salud pública, el mundo aún carece de enfoques complementarios que mejorarían significativamente la eficacia de las terapias estándar contra el cáncer. Una de las estrategias esenciales durante el tratamiento del cáncer es seguir un programa de alimentación saludable. La dieta cetogénica (KD) ha surgido recientemente como una terapia metabólica en el tratamiento del cáncer, dirigida al metabolismo de las células cancerosas en lugar de un enfoque dietético convencional. La dieta cetogénica (KD), una dieta alta en grasas y muy baja en carbohidratos con cantidades adecuadas de proteínas ha mostrado efectos antitumorales al reducir el suministro de energía a las células. Este bajo suministro de energía inhibe el crecimiento tumoral, lo que explica los mecanismos terapéuticos de la dieta cetogénica en el tratamiento del cáncer (Talib et al., 2021).

1.6 Vitaminas y suplementos minerales

El uso de suplementos vitamínicos es de vital importancia, varias investigaciones sugieren que algunos suplementos vitamínicos pueden ayudar a reducir la metastasis y las complicaciones oncológicas. “se encontró una reducción significativa en los cánceres avanzados (metastásicos o fatales) para aquellos asignados al azar a vitamina D en comparación con placebo (226 de 12927 asignados a vitamina D [1.7%] y 274 de 12944 asignados a placebo [2.1%]; HR, 0,83 [IC 95%, 0,69-0,99]; $p = 0,04$). Cuando se estratificó por IMC, hubo una reducción significativa para el grupo de vitamina D en la incidencia de cáncer metastásico o fatal entre aquellos con IMC normal ($\text{IMC} < 25$: HR, 0,62 [IC del 95 %, 0,45-0,86]), pero no entre aquellos con sobrepeso. u obesidad ($\text{IMC} 25 - < 30$: HR, 0,89 [IC 95%, 0,68-1,17]; $\text{IMC} \geq 30$: HR, 1,05 [IC 95%, 0,74-1,49]) ($P = 0,03$ para interacción por IMC) (Chandler et al., 2020).

MÉTODOS

El tratamiento oncológico que se realiza con las MAC debe de ser personalizado, debido a los siguientes factores: Tiempo y evolución de la enfermedad, características fisiopatológicas, edad, sexo, medicación, signos vitales, estatus social, estado actual anímico y entorno.

A la hora de tratar los pacientes oncológicos el terapeuta debe entender el potencial de la fitoterapia debido al grado de acción de los compuestos fitoterapéuticos, a continuación, revisaremos algunas propiedades fitoterapéuticas comúnmente ocupadas en el uso de MAC en pacientes oncológicos: antihelmíntico, anti protozoarios, anticancerígenas, vermífugo, antifúngicos, antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas, etc. Los mismos que buscan un potencial terapéutico específico en cada uno de los pacientes dependiendo su condición

fisiopatológica actual.

Una de las terapias que se usó en esta revisión de casos oncológicos es el protocolo desarrollado por la doctora Hulda Regehr Clark. PH.D, generando una sinergia entre varios elementos terapéuticos y técnicas desparasitantes como el zapper la misma que se basa en frecuencias y conductividad teniendo como diana terapéutica el daño del ciclo reproductivo de varios parásitos.

La lista de los compuestos terapéuticos de uso alternativo y complementario puede ser muy amplia debido a la gran acción terapéutica que pueden variar según el tipo de neoplasia a tratar, las diversas interacciones farmacológicas y la condición fisiopatológica actual, es de vital análisis dentro del control que se debe llevar en los seguimientos clínicos, anamnesis control de enzimas hepáticas y análisis pertinentes en cada uno de los casos. La pureza de los extractos de origen vegetal, mineral o animal debe de ser optima los mismos que deben contar con los documentos de respaldo científico, químicos, bioquímicos y sus respectivas analíticas de composición.

2.1 Protocolo

En la ciudad de Quito Ecuador acude a mi consulta paciente ambulatorio de 57 años denominado paciente JC, que por sus libres derechos acude a un tratamiento de medicina alternativa complementaria quien autoriza al autor presentar su caso. Paciente acude a consulta de MAC después de recibir el siguiente diagnóstico: TUMOR CARCINOIDE DEL ESTOMAGO + METASTASIS MESENERICAS + METASTASIS HEPATICAS el mismo que se detalla en el informe confidencial # 134 con fecha: 2021-04-26 adjunto en el ANEXO 1, el diagnostico no es alentador debido a un previo procedimiento quimio-terapéutico y quirúrgico el mismo que en un inicio se programó gastrectomía total, se realiza una laparotomía exploratoria + toma de biopsia de ganglios. Confirmando el siguiente diagnóstico: diagnostico preoperatorio: Tumor carcinoide de estómago, diagnostico post quirúrgico: Tumor carcinoide del estómago + metástasis mesentéricas + metástasis hepática. JC acude el día 30 de abril del año 2021 se le detalla de que se trata la terapia alternativa complementaria oncológica, se hacen las respectivas recomendaciones y el paciente firma del consentimiento informado. A continuación, las vías de administración, la frecuencia y el periodo de administración de los compuestos terapéuticos que se utilizó en este caso oncológico del señor JC.

Plan fitoterapéutico con las siguientes propiedades terapéuticas: antihelmíntico, anti protozoarios, anticancerígenas, vermífugo, antifúngicos, antioxidantes, antiinflamatorias, analgésicas.

Se utiliza extractos estandarizados de Junglans Nigra60mg/gota, Ajenjo-Artemisia Absinthium L. 400mg/capsula. Clavo De olor-Syzygium aromaticum 500mg/capsula, vía de administración oral a continuación el detalle del plan desparasitante.

Día	WALLNUT	AJENJO2	CLAVO2
	(Tomar en ayunas en un vaso de agua 5-10 min antes de desayuno)	(Tomar en ayunas en un vaso de agua 5-10 min antes de desayuno lentamente junto a fruta como fresas o manzana si presenta dificultad para tragar las capsulas)	(Tomar durante las comidas, desayuno, almuerzo, merienda
1	1 Gota	1 Cápsula en ayunas junto a wallnut	1D, 1A, 1M Cápsulas
2	2 Gotas	1 Cápsula en ayunas junto a wallnut	2D, 2A, 2M Cápsulas
3	3 Gotas	2 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
4	4 Gotas	2 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
5	5 Gotas	3 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
6	2 cucharaditas (cafetera) 1 vez por semana	3 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
7		4 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
8		4 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
9		5 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
10		5 Cápsula en ayunas junto a wallnut	3D, 3A, 3M Cápsulas
		6 Cápsula en ayunas junto a wallnut	7 Cápsulas con el almuerzo o 3,2,2 Cápsulas (Tomar una vez por semana)
11		(1 vez por semana 6 capsulas en ayunas junto a wallnut hasta terminar el tratamiento o que terapeuta de indicaciones)	
12			
13	(1 vez por semana hasta terminar el tratamiento)2 cucharaditas (cafetera)		
14			
15			
16			
17		(1 vez por semana 6 capsulas en ayunas junto a wallnut hasta terminar el tratamiento o que terapeuta de indicaciones)	
			7 Cápsulas con el almuerzo o 3,2,2 Cápsulas (Tomar una vez por semana hasta terminar el tratamiento)
18			

Fuente: Adaptada por autor.

Extracto de Ganoderma lucidum 30% polisacáridos 400mg por porción con la siguiente frecuencia: Aplicar la porción de ganoderma lucidum en 1 taza de agua tibia mezclar y beber cada 8 o 12 horas, de preferencia en ayunas y antes de la cena, el extracto de Ganoderma lucidum 30% polisacáridos se va a administrar durante 2 años con los respectivos controles y seguimientos.

Zeolita+ ácidos fúlvicos y ácidos húmicos USP, primera semana 7 gotas en 1 vaso de agua y beber en ayunas, segunda semana 13 gotas en 1 vaso de agua y beber en ayunas a partir de la tercera semana 13 gotas en 1 vaso de agua 2 veces al día en ayunas y antes de la merienda, durante 2 años con descansos de 1 mes cada 3 meses.

Fitocannabinoides CBGA+CBD 1000mg fórmula magistral oncológica que contiene de CBD 2,5mg /gota y CBG 2,5mg/gota, la recomendación es la siguiente: 10 gotas de fórmula magistral lo que nos da un total de cannabidiol de 25mg y de cannabigerol de 25mg por cada porción, la frecuencia de la administración es con cada comida se administra de forma sublingual, los miligramos en total diario de fitocannabinoides es de 75mg de CBD+ 75mg CBG.

2.2 Seguimiento del paciente

Es importante detallar que el paciente se atendía desde hace algunos años en el hospital del IESS Ecuador. Posteriormente fue remitido al hospital de SOLCA (La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador) y presenta los diversos controles e informes de pedidos médicos que emite SOLCA sirviéndonos como evidencia de la mejoría del paciente JC.

Signos vitales: 2021-04-30 Spo2= 89. F.c= 75. F.r= 18. P.a= 123/79. T= 36.6

Se envía el tratamiento de MAC para casos oncológicos con lo que se registra el inicio del tratamiento, paciente caminando, orientado y consciente en espacio tiempo, afebril e hidratado que en ocasiones presenta dolor gástrico a nivel del mesogastrio tipo dolor punzante que no es permanente y que son esporádicos, el mismo que presenta desde hace algunos años, seguir el plan desparasitante ver la hoja descriptiva del tratamiento y hacer terapia de zapper 1 vez a la semana , ver recomendaciones enviadas en la receta se lleva control de las enzimas hepáticas del informe clínico página 132 del lunes 26 de abril de año 2021: Sgpt: 85.1 Sgot: 46.7

2021-05-12 paciente ambulatorio que acude a control y seguimiento de caso oncológico, asiste caminando consciente en espacio tiempo y puede mantener conversación clara, refiere sentirse muy bien y tener entusiasmo de seguir el tratamiento. Paciente ambulatorio quien acude a terapias de zapper 1 vez a la semana y adicional esta con terapia alternativa complementaria de fitoterapia a base de clavo, wallnut, ajeno según el plan desparasitante se envía previamente cbd+ cbg fórmula magistral de 1000mg y al observar las enzimas hepáticas elevadas por la condición patológica actual decidimos enviar ganoderma lucidum+ zeolita como complemento al tratamiento de MAC, se envían las recomendaciones dentro del área de alimentación y estilo de vida donde se envía plan nutricional y recomendaciones en la hidratación.

2021-07-17 paciente ambulatorio que acude a seguimiento y control de tratamiento de MAC para casos oncológicos caminando, orientado y consciente en espacio tiempo, afebril e hidratado, el mismo que refiere sentirse bien y se encuentra motivado por el tratamiento el mismo quien ha estado siguiendo el proceso al pie de la letra. paciente sigue las indicaciones fitoterapéuticas conforme se le envía el protocolo desparasitante, y se realiza las terapias con el zapper 1 a la semana, adicional se encuentra tomando zeolita+ácidos húmicos y ácidos fúlvicos, ganoderma lucidum , fórmula magistral de fitocannabinoides cbd+cbg y se recomienda mantener las indicaciones enviadas en las recetas, en los seguimientos siempre se aporta desde la consulta con prácticas o actividades terapéuticas complementarias para ayudar a disminuir la depresión o ansiedad, mejorar la hidratación y hacer terapias relacionadas con el sol, oxígeno y la actividad física.

2021-08-30 paciente ambulatorio que acude a seguimiento y control de tratamiento de MAC para casos oncológicos, caminando, orientado y consciente en espacio tiempo, afebril e hidratado. refiere que sigue con el plan anti ca de la doctora Hulda Clark, está tomando esporádicamente las capsulas y extractos Fito terapéuticos, zeolita 13 gotas 2 veces al día, cbd+cbg y ganoderma lucidum, paciente refiere tener control médico el día 1 de septiembre 2021, actual mente se encuentra 2 meses haciendo el tratamiento oncológico complementario alternativo, paciente refiere

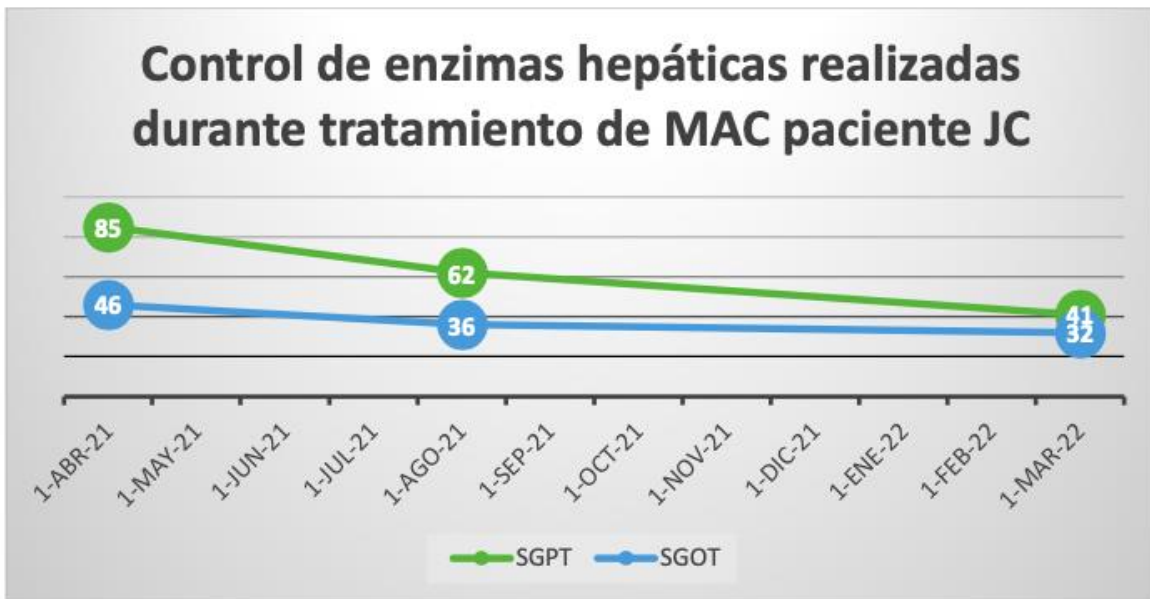
que no presenta ninguna novedad solo un leve dolor en el flanco izquierdo que previamente solía presentar. se recomienda seguir con el método de la doctora Hulda Clark y las demás recomendaciones enviadas previamente en receta, disminuir la zeolita a 1 vez al día, reishi mantener 2 veces al día, paciente presenta exámenes de sangre donde se observa disminución en las enzimas hepáticas, el informe número 2652618 no. de examen 3754695 adjunto en los documentos anexos, de la fecha 27-sep-2021 con los siguientes valores: sgot:36, sgpt:62 y también presenta los resultados de gastroenterología, donde los resultados fueron los siguientes: sin evidencia de actividad tumoral mismo informe adjunto al anexo de documentos en este sistema examen número 3754697 fecha 27-oct-2021.

2022-03-21 paciente ambulatorio que acude a seguimiento y control de tratamiento de MAC para casos oncológicos, caminando, orientado y consciente en espacio tiempo, afebril e hidratado. Actualmente desde la primera atención hace 1 año aproximadamente de tratamiento MAC que inicio el día 2021-04-30 hay avances del tratamiento observando la disminución de las enzimas hepáticas y exámenes complementarios donde indica la baja carga tumoral paciente se encuentra motivado en seguir, refiere que sigue con el plan para CA de la doctora Hulda Clark , está tomando esporádicamente las capsulas y extractos fitoterapeuticos, zeolita 13 gotas 2 veces al día, cbd+cbg y ganoderma lucidum, paciente refiere que no presenta ninguna novedad seguir recomendaciones enviadas previamente en receta, disminuir la zeolita a 1 vez al día, reishi mantener 2 veces al día, paciente presenta exámenes de sangre donde se observa disminución en las enzimas hepáticas, el informe número 3826898 realizado el día 21- marzo-2022 con valores de: sgpt: 41, sgot: 32.3, paciente se siente motivado a seguir el tratamiento por los avances que ha tenido y actualmente se encuentra bajo observación.

RESULTADOS

Después de 1 año aproximadamente de tratamiento con MAC para patologías oncológicas, vemos en general una mejora en la calidad de vida de nuestro paciente JC a continuación detallo una de las evidencias que utilice para comprobar las propiedades y la eficacia del tratamiento MAC actuando como hepatoprotector determinado por los resultados de control de enzimas hepáticas en donde se evidencia su notable reducción hasta establecerse en los rangos normales (Figura 1), antitumoral se evidencia reducción y ausencia de actividad tumoral de acuerdo a la colonoscopia realizada, y antiinflamatorio por la reducción del dolor determinada según escala de EVA (Figura 2)

Figura 1: Control de enzimas hepáticas realizadas durante el tratamiento MAC al paciente JC.



Recurso: autor.

Colonoscopia: Fecha: 27-oct-2021
Informe número: 3754697

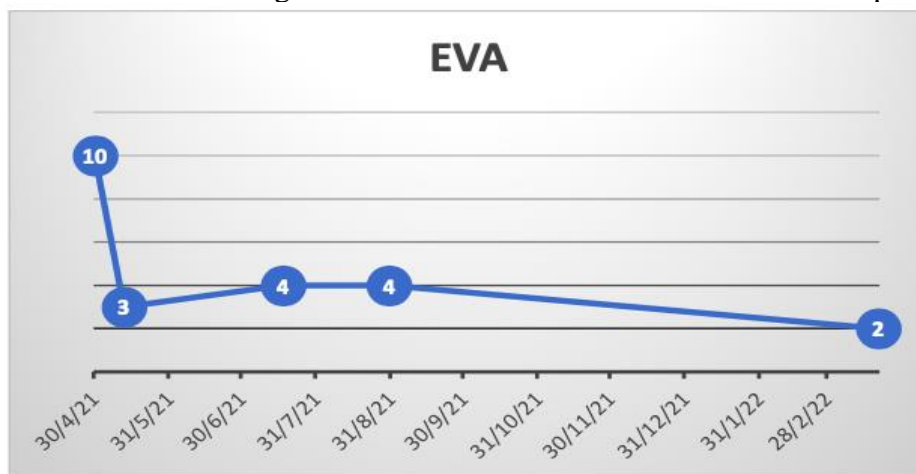
Resultado: Sin evidencia de actividad tumoral, cambios secundarios a cirugía previa, anastomosis permeable, pólipos resecaados.

Endoscopia: Fecha: 27-oct-2021 Informe número: 3754697

Resultado: Atrofia gástrica difusa, probable metaplasia intestinal en antro, detallado en el Anexo 1.

Se utilizo la Escala Visual Analógica para llevar el seguimiento del dolor JC y en general su bienestar.

Figura 2: Escala visual analógica realizadas durante el tratamiento MAC al paciente JC.



Recurso: autor.

DISCUSIÓN

Actualmente existen conceptos de medicina occidental los mismos que se contraponen con los conceptos de MAC esto ha generado una división y una baja efectividad en el acceso al desarrollo investigativo, por lo que tiene un impacto directo en el paciente, un gran porcentaje de pacientes buscan tratamientos alternativos complementarios debido a las propiedades de las plantas y sus usos culturales, la integración de la MAC a los sistemas de salud nacional es de gran importancia para dar un enfoque completo al paciente, actualmente existe confusión entorno a los extractos vegetales y estándares de calidad los mismos que pueden lograr una diana terapéutica eficaz, los derechos humanos, la organización mundial de la salud, el ministerio de salud apoyan las practicas científicas responsables de las MAC y confirman que son un aliado indiscutible para apoyar al paciente en su estilo y calidad de vida.

CONCLUSIONES

Las MAC tratan desde una visión dinámica mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes viéndolo al cuerpo humano como un todo, las estrategias terapéuticas que pueden abordar desde la perspectiva alternativa y complementaria son muy valiosas más aún cuando se trata de mejorar la calidad de vida y ayudar a palear el dolor de los pacientes oncológicos, las MAC no solamente van de la mano con el tratamiento oncológico convencional también se complementa con las terapias paliativas, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes, específicamente hablando del paciente JC el mismo quien acude a mi consultorio con un diagnóstico no alentador quien busca una alternativa para tratar su condición patológica debido a más de 1 año de tratamiento con quimio y radio terapia sin poder controlar los marcadores oncológicos los mismo que después de un tiempo de tratamiento con MAC disminuyen, las enzimas hepática bajan y después de 1 año de tratamiento con MAC el paciente JC tiene un cambio rotundo en su calidad de vida, actualmente el paciente JC se encuentra bajo seguimiento y controles periódicos.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi familia por ser esa luz y motivación en mi camino, también a todos los pacientes quienes buscan alternativas para palear el dolor y las diversas condiciones patológicas actualmente, gratitud por la confianza desde los pacientes para los pacientes y con todo cariño para el equipo Mayu Ecuador y EDCANNAMED.

REFERENCIAS

- Adams, M., & Jewell, A. P. (2007). The use of complementary and alternative medicine by cancer patients. *International Seminars in Surgical Oncology*, 4(1), 1–7.
- Aydin, S. K., Dalgic, S., Karaman, M., Kirlangic, O. F., & Yildirim, H. (2017). Effects of Fulvic Acid on Different Cancer Cell Lines. *Proceedings*, 1(10).
<https://doi.org/10.3390/proceedings1101031>
- Blagodatski, A., Yatsunskaya, M., Mikhailova, V., Tiasto, V., Kagansky, A., & Katanaev, V. L. (2018). Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget*, 9(49), 29259.

- Chandler, P. D., Chen, W. Y., Ajala, O. N., Hazra, A., Cook, N., Bubes, V., Lee, I.-M., Giovannucci, E. L., Willett, W., Buring, J. E., Manson, J. E., & Group, V. R. (2020). Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer: A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, 3(11), e2025850–e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.25850>
- Dariš, B., Verboten, M. T., Knez, Ž., & Ferk, P. (2019). Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(1), 14.
- Jin, X., Ruiz Beguerie, J., Sze, D. M.-Y., & Chan, G. C. (2016). *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007731.pub3>
- Koyuncu, I. (2018). Evaluation of anticancer, antioxidant activity and phenolic compounds of *Artemisia absinthium* L. Extract. *Cellular and Molecular Biology*, 64(3), 25–34. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.3.5>
- OMS. (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/95008/9789243506098_spa.pdf
- OMS. (2022). *Cáncer Datos y cifras*. OMS. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Sannia, A. (2021). Phytotherapy and oncology. A short review. *Integrative Cancer Science and Therapeutics*, 8(1), 1–4. <https://doi.org/10.15761/icst.1000353>
- Stamets, P. (2012). *Trametes versicolor* (Turkey Tail Mushrooms) and the Treatment of Breast Cancer. *Global Advances in Health and Medicine*, 1(5), 20. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2012.1.5.007>
- Talib, W. H., Mahmud, A. I., Kamal, A., Rashid, H. M., Alashqar, A. M. D., Khater, S., Jamal, D., & Waly, M. (2021). Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Current Issues in Molecular Biology*, 43(2), 558–589. <https://doi.org/10.3390/cimb43020042>

Conformación del Comité Departamental de la Cadena Productiva de Cannabis Medicinal Industrial de Antioquia

Claudia Aristizábal¹, Alejandro Navas²

¹ *Sociedad de Ingenieros Agrónomos de Antioquia - SIADA, Agribiotec Group Sas, Colombia*

² *Agrosavia, Centro de Investigación La Selva, Rionegro, Antioquia, Colombia*

Resumen: El presente documento compila el proceso, iniciado en el 2019, a través del cual se ha realizado la conformación del Comité Departamental de la Cadena Productiva de Cannabis Medicinal e Industrial de Antioquia. Se trata de una apuesta de consolidación colectiva, se construye el Plan Estratégico al año 2025 y se sientan las bases para organización de la Cadena Nacional y Consejo Nacional, destacándose el liderazgo de los productores y actores de apoyo a este Comité.

Palabras Clave: Cannabis, Cáñamo, Científico, Cadena Productiva, Antioquia, Ley de Cadenas

INTRODUCCIÓN

El marco regulatorio vigente a partir de la Ley 1787 del 2016, crea el marco regulatorio que permite el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis en Colombia y de la cual se derivan otra serie de normas que fortalecen el escenario de oportunidad para el país con una industria naciente con este nuevo sistema productivo agroindustrial. Así se desarrollan otras normas como el Decreto 613, de 2017 (decreto reglamentario de la Ley 1787 de 2016), el Decreto 811 de 2021 (el cual modifica el Decreto reglamentario 613 de 2017) y amplía el escenario de aplicación y de mercados del cannabis en Colombia y para la exportación.

Se suma la Resolución 227 del 2022, que reglamenta algunas actividades que estaban pendientes del Decreto 811 de 2022, indicando los procedimientos aduaneros y de zonas francas, así como el rol de las entidades involucradas en la exportación de flor seca, derivados y productos alimenticios, entre otros. Y complementa este conjunto normativo, la ley 2204 del 10 de mayo de 2022, con la cual se crea el marco legal para el uso industrial y científico del cáñamo en Colombia y se dictan otras disposiciones.

Por tratarse de una agroindustria que parte de la actividad primaria de la producción agrícola como materia prima, para los diferentes aprovechamientos que permite la normativa ya citada, se hace necesario armonizar y articular esta actividad económica con las herramientas de competitividad que confiere la Ley 811 de 2003, también llamada Ley de Cadenas y toda la reglamentación asociada dentro de la estructura del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural-MADR.

1.1 Conformación del comité departamental de cannabis medicinal e industrial de Antioquia

De acuerdo con la Ley de Cadenas, que involucra directamente al Ministerio de Agricultura y

Desarrollo Rural - MADR, a través de la Dirección de Cadenas y las Secretarías de Agricultura de los Departamentos, así como otras instituciones que se articulan para el cumplimiento y la operación efectiva de la Ley 811 de 2003, en beneficio de los productores primarios y todos los eslabones necesarios en la cadena de valor, con el fin de mejorar las capacidades de competitividad en el renglón productivo de interés, se conforma el Comité Departamental de Cannabis Medicinal e Industrial de Antioquia.

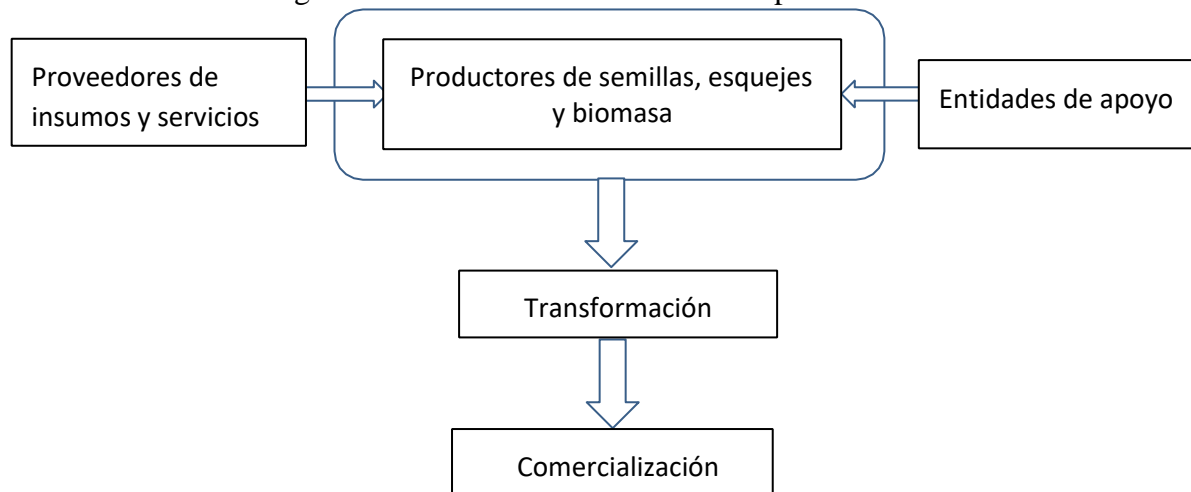
Tomando en cuenta la perspectiva que ofrece el panorama del desarrollo de la Industria del Cannabis medicinal e industrial en Colombia, con 2403 licencias otorgadas a partir del año 2017, hasta la fecha, de las cuales se han sembrado 532 hectáreas, a mayo de 2022 (Foro Virtual. Cannabis con propósitos médicos, científicos e industriales. Ministerio de Justicia y del Derecho, junio de 2022. Hierbabuena Cannabis Revista, junio 10 de 2022). Según lo indica esta última fuente, Antioquia y Cundinamarca, concentran el 44.4 % de las áreas licenciadas en el país, correspondiendo al primero el 22.2 % y al segundo el otro 22.2 % de los predios licenciados; seguidos del Valle del Cauca con el 8,2%, Tolima con el 5.3%, Boyacá con el 5.1%; el resto de los departamentos se distribuyen el 36%.

Considerando las cifras de licencias otorgadas en el país y siendo Antioquia, uno de los departamentos con mayor número de licencias, junto con Cundinamarca, se hace pertinente aprovechar las oportunidades de la Ley de Cadenas y consolidar los Comités Departamentales, con miras a un Concejo Nacional, con carácter consultivo y de gestión para la competitividad en beneficio de los productores, emprendedores, empresarios, así como para la inclusión de poblaciones vulnerables.

Gracias a la reciente Ley 2204 del 10 de mayo de 2022, se abren posibilidades legales concretas para el país, que ha sufrido los rigores de las diferentes violencias a causa de la prohibición, la ilegalidad y la precaria presencia del Estado; constituyéndose un vehículo de esperanza para estas regiones, ávidas de oportunidades para el mejoramiento de la calidad de vida de sus pobladores. Se hace inminente que los programas PNIS (Plan Nacional de Sustitución de Cultivos de Uso Ilícito), los cuales se quedaron sin recursos para el año 2022, poniendo de nuevo en situación de vulnerabilidad frente a la ilegalidad a estas comunidades, campesinas, afros y originarias, se articulen con la institucionalidad y la empresa privada, para planificar de manera consultiva, el aprovechamiento de esta nueva Ley.

Con el panorama planteado, desde el año 2019, se viene conformando el Comité Departamental de Cannabis Medicinal e industrial del Departamento de Antioquia, en un proceso de participación colectiva, articulando empresas del sector, entidades de servicios y apoyo, entre las cuales se encuentran, centros de investigación, universidades, gremios de profesionales, entre otros.

Figura 1. Cinco eslabones de la cadena productiva.



Entre las entidades de apoyo contamos con la participación de la Universidad Nacional de Colombia, la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, La Universidad Lasallista, AGROSAVIA, el SENA, la Universidad de Antioquia, la Universidad CES, la Sociedad de Ingenieros Agrónomos de Antioquia - SIADA, Federación Colombiana de Cannabis y Cáñamo, Universidad Abierta y a Distancia - UNAD, Asociaciones de productores, entre otros.

METODO

Con el fin de promover la competitividad y anticiparse a las diferentes situaciones que podrían limitar a la naciente industria del cannabis en el departamento de Antioquia, de la mano de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural del departamento, en el año 2019, AGROSAVIA, la Sociedad de Ingenieros Agrónomos de Antioquia - SIADA y ASOCÁÑAMO, realizaron la primera convocatoria amplia para la conformación de la Cadena productiva departamental de cannabis medicinal e industrial y se procede con el cumplimiento de requisitos documentales y legales para la inscripción del Comité Departamental ante la Cadena Nacional, sumando a los departamentos de Santander y Valle del Cauca.

Las convocatorias realizadas, se llevaron a cabo en varias fases, en las cuales se contó con el compromiso de las entidades de apoyo y algunos de los actores de los eslabones, en la construcción documental, cuyos avances, fueron socializados y aprobados en sesiones virtuales, dada la coyuntura de la pandemia del Covid 19, la cual impidió la presencialidad.

Para las sesiones virtuales, se contó con el apoyo de la plataforma tecnológica TEAMS de AGROSAVIA y se logró convocar la participación de las Entidades de Apoyo, productores y otros actores, con quienes de manera consultiva, se llevaron a cabo el diagnóstico a través de la matriz DOFA (Debilidades, Oportunidades, Fortalezas y Amenazas) y su análisis estratégico, del cual se obtuvieron una serie de priorizaciones, incluidas en los nueve objetivos estratégicos que indica la Ley 811 de 2003. Las priorizaciones se organizaron en un cuadro de planeación estratégica, con el fin de visualizar de manera ordenada las acciones que se deberán llevar a cabo para los años de operación inicial:

1: (2022 – 2023)

2: (2023 – 2024)

3: (2024 – 2025)

A continuación, se listan algunas acciones estratégicas llevadas a cabo durante el proceso de Conformación del Comité Departamental de Cannabis Medicinal e Industrial de Antioquia:

1. Diagnóstico mediante matriz DOFA: Se llevaron a cabo, sesiones virtuales para su análisis estratégico de manera colectiva.
2. Plan estratégico para el período 2022- 2025.
3. Formulación del PECTIA (Plan Estratégico de Ciencia, Tecnología e Innovación Agroindustrial Colombiano) para la industria del cannabis, en colaboración con AGROSAVIA y la Dirección de Planificación Agropecuaria de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural de Antioquia.
4. Apoyo a la Secretaría de Desarrollo Económico y de Competitividad del municipio de La Ceja, en la primera convocatoria para la conformación del clúster de cannabis medicinal e industrial del oriente antioqueño.
5. Participación en diferentes convocatorias a nivel nacional, en unión con la Dirección de Cadenas Productivas del Ministerio de Agricultura, y Desarrollo Rural, con el fin de informar a los actores del sector sobre la importancia de conformar la Cadena Nacional de Cannabis Medicinal e Industrial.
6. Participación en diferentes Mesas Técnicas, para la formulación de las normativas, así: Borradores de modificación al decreto 613 durante los años 2019 y 2020, las cuales quedan en firme y reflejadas en el decreto 811 de 2021.
7. Primera Feria de Agronegocios, enfocada al cannabis medicinal e industrial del Departamento de Antioquia, septiembre de 2021, en coordinación con la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. Acciones propuestas para el año 2022:
 - 7.1. Apoyo a iniciativas de investigación de actores miembros del Comité Departamental, en articulación con las instituciones de apoyo pertinentes.
 - 7.2. Formulación de un proyecto de bioprospección de recursos genéticos de cannabis y cáñamo industrial en el departamento de Antioquia.
 - 7.3. Identificación del estatus sanitario de los cultivos de cannabis en el departamento de Antioquia
 - 7.4. Establecer estructuras y costos de producción locales para los diferentes sistemas productivos.
 - 7.5. Formular proyectos de inversión en cáñamo industrial en las subregiones del departamento de Antioquia, donde aplica la sustitución de cultivos de uso ilícito (proyectos PNIS), en municipios PDET (Programas de Desarrollo con Enfoque Territorial) , zonas de restauración ecológica de suelos con daños de contaminación por actividades de minería legal e ilegal.

CONCLUSIONES

Se debe incluir una sección de conclusiones que indique claramente las ventajas, limitaciones y posibles aplicaciones del documento. Aunque una conclusión puede revisar los puntos principales del documento, no replique el resumen como conclusión. Una conclusión podría explicar la importancia del trabajo o sugerir aplicaciones y extensiones.

El Comité Departamental de Antioquia y todos sus actores, con base en su Plan Estratégico, se deben proponer como tareas inmediatas, la priorización, formulación de proyectos y gestión de recursos, de corto plazo, que permitan fortalecer los modelos de negocio de los empresarios de la industria.

La articulación con la institucionalidad pública y privada debe fortalecerse como elemento de competitividad a través de la asociatividad en las subregiones. El proceso de gestión para la conformación del Comité Departamental de Antioquia, es un ejemplo de asociatividad, persistencia y efectiva construcción colectiva de una instancia cobijada por la Ley 811 de 2003, para la competitividad de un sector naciente y que tiene la misión de aportar oportunidades de desarrollo en múltiples dimensiones para los diferentes actores directos e indirectos que se relacionan con el sector de cannabis en todos los territorios, dentro del camino de legalidad abierta para el país, a partir de la Ley 1787 del año 2016.

La industria del cannabis medicinal e industrial en Colombia debe revisar su modelo de desarrollo y planificarse de acuerdo con las potencialidades de las diversas demandas nacionales e internacionales, mediante el establecimiento de sistemas productivos y de agregación de valor para los mercados identificados, según las ofertas y capacidades conjuntas que consoliden las regiones y todos sus actores.

Los Centros de Investigación y la academia como actores de soporte, deberán definir una hoja de ruta en el corto, mediano y largo plazo, para la investigación según las necesidades de los productores y todos los eslabones que integran el Comité Departamental.

AGRADECIMIENTOS

A las diferentes empresas del sector del cannabis medicinal e industrial del departamento de Antioquia, en cooperación con entidades, centros de investigación, universidades, gremios de profesionales, entre otros, que hoy hacen parte del Comité Departamental de Cannabis Medicinal e Industrial de Antioquia.

REFERENCIAS

Decreto 613 de 2017. Decreto reglamentario de la Ley 1787 de 2016.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/decreto-613-de-2017.pdf>

Decreto 811 de 2021. Decreto que amplía y reemplaza alcances del Decreto 613 de 2017.
<https://www.minjusticia.gov.co/programas-co/cannabis-con-fines-medicinales-y->

- [cientificos/Documents/2021/DECRETO%20811%20DEL%2023%20DE%20JULIO%20DE%202021.pdf](#)
- Entrevista. Hierbabuena Cannabis Revista, junio 10 de 2022. Daniel Viana, editor.
<http://hierbabuenaboutique.com/segun-minjusticia-con-corte-al-15-de-mayo-de-2022-se-sembraron-532-hectareas-de-cannabis-en-colombia/>
- Foro Virtual. Cannabis con propósitos médicos, científicos e industriales. Ministerio de Justicia y del Derecho, junio de 2022. <https://www.youtube.com/watch?v=PRkdF9q7Dh4>
- Ley 811 de 2003. Ley de Cadenas del Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural de Colombia.
<https://www.minagricultura.gov.co/Normatividad/Leyes/Ley%20%20811%20de%202003.pdf>
- Ley 1787 de 2016. Acceso Seguro e Informado al Uso de Cannabis con Fines Científicos, Medicinales e Industriales.
<https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%201787%20DEL%206%20DE%20JULIO%20DE%202016.pdf>
- Ley 2024 de 2022. Presidencia de la República de Colombia.
<https://dapre.presidencia.gov.co/normativa/normativa/LEY%202204%20DEL%2010%20DE%20MAYO%20DE%202022.pdf>
- Resolución 227 de 2022. Reglamentaria del Decreto 811 de 2021.
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2022.pdf>
- Resolución 539 de 2022. Reglamentaria del Decreto 811 de 2021. Ministerio de Justicia y del Derecho, Ministerio de Salud y Ministerio de Agricultura.

Capítulo 2

Conferencias magistrales

Educación sobre el cannabis para profesionales y pacientes en Eslovenia

Roman Štukelj¹, Božidar Radišič²

¹ *University of Ljubljana, Faculty of Health Sciences, Ljubljana, Slovenia*

² *Research Nature Institute, Ljubljana, Slovenia*

Resumen: En la última década, el uso de extractos de cannabis y del cannabis en general ha aumentado significativamente entre los pacientes eslovenos, especialmente los oncológicos, neurológicos y autoinmunes. Para ellos, la calidad de los productos y la vía de administración son cruciales. Por ello, hace siete años decidimos analizar los productos que utilizaban los pacientes en un laboratorio privado asociado, pero no estábamos muy satisfechos con la calidad. Por ello, decidimos crear nuestro propio laboratorio. Junto con nuestro socio, creamos el Research Nature Institute (RN) y compramos un detector HPLC-DAD y un GC/MS. Con el crecimiento de la industria del cannabis, la demanda de pruebas de calidad del cannabis y de los productos derivados del cannabis ha aumentado continuamente, por lo que el Instituto RN y la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad de Liubliana, Eslovenia) firmaron un acuerdo de asociación público-privada sobre pruebas de cannabis y estudios preclínicos y clínicos. El Instituto de Investigación de la Naturaleza controla principalmente los productos de cannabis en el mercado esloveno, pero también en la Unión Europea y en la región de los Balcanes Occidentales. Uno de los principales objetivos al principio era supervisar los productos que sólo utilizaban los pacientes. Más tarde, también empezamos a colaborar con numerosos productores de cannabis en el ámbito del desarrollo de productos y el control de calidad. En los últimos 7 años, hemos obtenido una visión muy buena de lo que hay en el mercado, de los métodos de aplicación y de muchos comentarios sobre el uso del cannabis, que es una información muy valiosa. Presentamos los resultados de dos años de mapeo de la potencia del cannabidiol y del tetrahidrocannabinol.

Palabras claves: Educación sobre el cannabis, Naturaleza de la investigación, Pacientes, Pruebas de potencia, Cartografía

INTRODUCCION

A pesar de que el cannabis es la planta más investigada del mundo, con muchos efectos positivos para la salud humana, sigue siendo inaccesible para la gran mayoría de los pacientes (Russo, 2012; Andre et al., 2016). Las razones son varias, y una de las principales es el desconocimiento del tema por parte de los médicos y profesionales de la salud. En el mundo occidental, la formación de los médicos y de los profesionales de la salud ha sido asumida casi en su totalidad por las empresas farmacéuticas, cuyo interés se centra sobre todo en la venta de sus propios productos y no en la formación real. Por eso decidimos hace años intentar cambiar esta situación, al menos en Eslovenia. El entramado de circunstancias nos llevó a organizar la primera conferencia científica internacional en Liubliana en 2014 y, desde entonces, seguimos en este camino porque somos conscientes de que sin médicos, enfermeros y, por último, pacientes formados, no habrá ningún cambio. Debido al creciente uso de diversos preparados de cannabinoides entre los pacientes eslovenos y la población en general, ha surgido la necesidad de controlar la calidad de los productos de cannabis utilizados por los pacientes. Mientras los pacientes tenían la oportunidad de someterse a pruebas, nosotros, por otra parte, nos hacíamos una idea de la situación en este ámbito y de las formas en que se utilizan los preparados de cannabis para diversos problemas. Por supuesto, no nos olvidamos de la opinión

pública, que condiciona en gran medida los movimientos de los responsables de la toma de decisiones, por lo que también implicamos a los medios de comunicación en este proceso, ya que la forma en que se informa de algo es muy importante. Además de todo esto, no nos olvidamos de las actividades de investigación dentro del acuerdo entre la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Liubliana (Eslovenia), que ya está dando los primeros resultados de la cooperación. El Instituto RN supervisa la calidad de los productos del cannabis y ha creado su propio laboratorio que ofrece análisis de HPLC y GC/MS de los productos del cannabis. Como resultado, hemos obtenido una visión profunda del consumo de cannabis entre los pacientes y de la calidad de los productos que se están utilizando en el mercado.

Además, empezamos a organizar conferencias científicas y a educar a la comunidad de expertos. En 2022, iniciamos la formación de médicos y enfermeras, además del trabajo de investigación ya realizado en el marco del acuerdo con la Universidad de Liubliana (Osojnik, 2022).

1.1 Educación y trabajo de investigación científica

1.1.1 Educación del público en general

La educación del público en general es sin duda uno de los procesos educativos clave. En Eslovenia, intentamos adoptar un enfoque sistemático al respecto. En 2015, organizamos la primera conferencia sobre el tema en el marco de la mayor feria de medicina alternativa de Eslovenia, la feria Narava-Zdravje (Naturaleza-Salud) en Liubliana. En esa ocasión, pacientes de Eslovenia y de otros países (Suecia, Bosnia y Herzegovina, Croacia y Macedonia), que utilizaron el cannabis para aliviar las consecuencias de diversas enfermedades, compartieron sus experiencias con el público. Desde 2015, también hemos organizado regularmente una serie de conferencias para diversas organizaciones de pacientes, así como conferencias públicas dentro de la feria Altermed. Muchos pacientes preguntaron a sus médicos sobre el uso del cannabis, pero se sintieron decepcionados, ya que sus médicos no fueron capaces de dar un consejo adecuado o incluso lo desaconsejaron.

Para acercar aún más el conocimiento y la experiencia a los pacientes, en 2015 abrimos el primer Info Point en Liubliana, donde pueden obtener toda la información relevante sobre el cannabis, su producción, aplicación y dosificación. En la oficina, también recogemos muestras de productos de cannabis que utilizan los pacientes.

Desde el principio, también hemos participado como conferenciantes en ferias y otros eventos relacionados con el cannabis en el extranjero, difundiendo así nuestros conocimientos y experiencia. Participamos en eventos de mayor envergadura en Polonia, la República Checa, Serbia, Bosnia y Herzegovina y Croacia, y fuimos invitados a programas de televisión y mesas redondas en Eslovenia y en el extranjero (Metkovic-news, 2016).

Desde 2015, hemos tenido una cooperación constructiva con la feria Cannafest en Praga, donde cada año, hemos hablado de nuestra experiencia en el tratamiento con cannabis, así como de la educación en Eslovenia (PEST, 2019). También hemos asistido a conferencias más grandes en Polonia, Italia, Croacia, Serbia y Bosnia y Herzegovina (Hyperreal.info, 2015). Dentro de nuestra actividad educativa, también colaboramos con la International Cannabis

Business Conference, donde tenemos la oportunidad de presentar la importancia de educar al público profesional y general de forma anual. (ICBC, 2022).

1.2 Educación de los profesionales de la salud

Bastante pronto en el proceso, observamos una falta de conocimiento sobre el cannabis entre los profesionales y, por lo tanto, empezamos a organizar conferencias científicas en la UE y en la región de los Balcanes Occidentales, acogiendo a 27 renombrados científicos del cannabis de Europa, Canadá, Estados Unidos e Israel (Demistifyingcannabis, 2019). A lo largo del proceso, formamos a unas 200 enfermeras y a unas decenas de médicos.

1.3 La educación de los políticos y funcionarios públicos

Un segmento importante de la educación es educar a los políticos, que en general están a favor de cambiar la normativa, mientras que los burócratas en Eslovenia son muy rígidos y de difícil acceso. Para difundir el conocimiento sobre el cannabis en este segmento de la población, organizamos una reunión de expertos en el Consejo Nacional de la República de Eslovenia en septiembre de 2015 en colaboración con el movimiento TRS (Movimiento para el Desarrollo Sostenible de Eslovenia), titulada El sistema endocannabinoide: ¿Qué es? En la reunión, dos invitados, el Dr. Paul Hornby (CA) y el Dr. Lumir Ondrej Hanuš, presentaron experiencias de Canadá e Israel. Además, participamos en todas las reuniones relacionadas con el cannabis de la Comisión de Salud de la Asamblea Nacional de Eslovenia, donde presentamos nuestros puntos de vista y también ofrecimos soluciones.

1.4 Trabajo de investigación científica

En el marco de nuestra cooperación con la Facultad de Ciencias de la Salud, también participamos activamente en la investigación científica, cooperando también con la Facultad de Biotecnología en el muestreo y la elaboración de perfiles de variedades de cannabis.

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Recogida de muestras

Las muestras para el seguimiento y el análisis de cannabinoides fueron recogidas por el Instituto de Investigación de la Naturaleza. Las muestras se etiquetaron con números y se llevaron al laboratorio para el análisis de cannabinoides. Recogimos 290 muestras a lo largo de dos años. Para el estudio, tomamos 286 muestras, ya que cuatro de ellas fueron excluidas debido a la escasa cantidad.

2.2 Preparación de la muestra

Las muestras se prepararon para el análisis por HPLC según el protocolo recomendado por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC, 2022). Básicamente, se pesaron 50 mg - 500 mg de la muestra en un tubo de 25 mL y se realizó una extracción con 10 mL de disolvente orgánico (metanol o mezcla metanol:cloroformo en la proporción 9:1) durante 15 minutos a temperatura ambiente con un baño ultrasónico. Se diluyeron 150 µL- 350 µL de la solución del extracto en un matraz de 5 mL y se llenó con la fase móvil. Se filtró 1 mL de una muestra en el frasco para el análisis por HPLC.

2.3 Determinación de cannabinoides mediante hplc

Para el análisis cuantitativo de los cannabinoides, se utilizó un cromatógrafo de líquidos Agilent Technologies de la serie 1100 y un detector UV/DAD. Las condiciones del instrumento HPLC están presentes en la Tabla 1. Antes de iniciar el análisis de las muestras, se estabilizó el sistema durante media hora con la fase móvil. A continuación, se prepararon las soluciones estándar (Fig. 1) y se elaboró una curva de calibración, en base a la cual se calculó posteriormente la concentración de cannabinoides en las muestras.

Tabla 1. Parámetros hplc para la detección de cannabinoides.

Columna	SUPELCO ASCENTIS® EXPRESS 5 C18 (5µm, 50 mm×4.6 mm)
Fase móvil	ACETONITRILE: 0.1% ACETIC ACID (65:35 ; v/v)
Caudal	1 mL / min
Longitud de onda (uv/dad)	220 nm
Volumen de inyección	20 µL
Temperatura de la columna	25°C
Presión	82 bar
	34 min

Figura.1: Cromatograma típico de HPLC de once soluciones estándar de cannabinoides a una concentración de 0,045 mg/ml. El cromatograma muestra los tiempos de retención (eje x) y la intensidad de la señal (eje y).

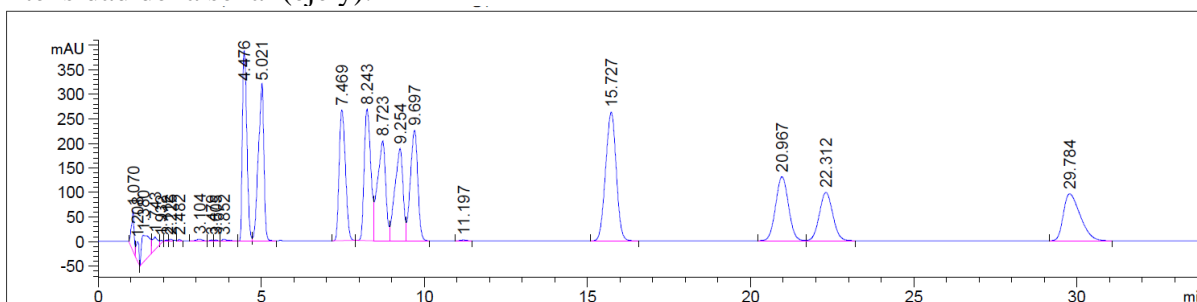


Tabla 2. Tiempos de retención (tr) de las diferentes normas de cannabinoides.

Cannabinoides con un tiempo de retención específico (tR)	
CBDV-A	t _R = 4.476 min
CBDV	t _R = 5.021 min
CBD-A	t _R = 7.469 min
CBG-A	t _R = 8.243 min
CBG	t _R = 8.723 min
CBD	t _R = 9.254 min
THCV	t _R = 9.697 min
CBN	t _R = 15.727 min
Δ-9-THC	t _R = 20.967 min
Δ-8-THC	t _R = 22.312 min
Δ-9-THC-A	t _R = 29.784 min

2.4. Cálculo de los valores totales (cbd/ δ -9-thc)

Para los cálculos teóricos de los valores totales, hemos utilizado las siguientes ecuaciones:

$$\Delta\text{-9-THC total} = \Delta\text{-9-THC} + (\Delta\text{-9-THC-a} \cdot 0.877) \quad \dots(1)$$

$$\text{CBDtotal} = \text{CBD} + (\text{CBDA} \cdot 0.877) \quad \dots(2)$$

RESULTADOS

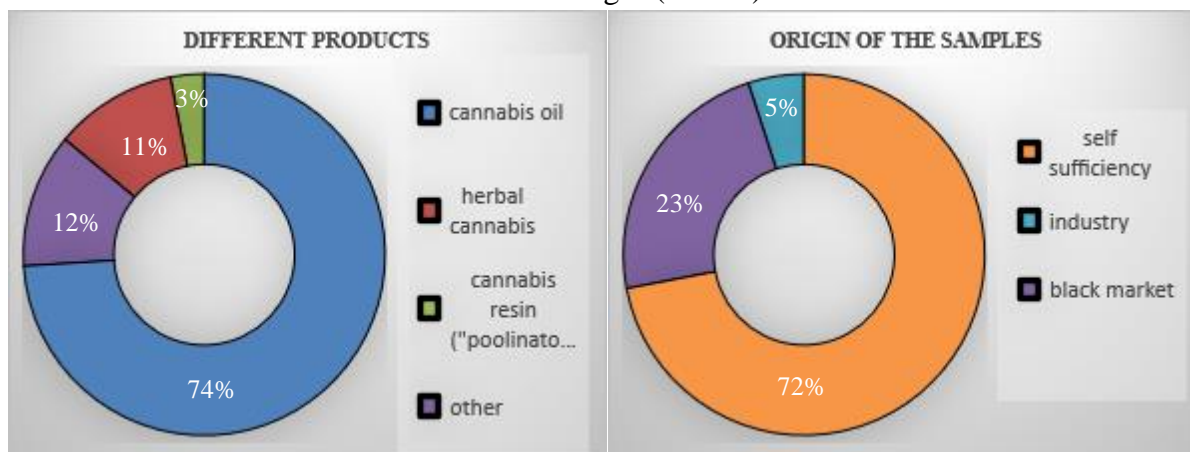
3.1 Educación y trabajo de investigación científica

Desde el inicio de nuestra actividad, nos hemos propuesto emprender el camino de la investigación científica. Esto se hizo realidad en 2017 cuando firmamos el acuerdo de cooperación con la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Liubliana, en base al cual cofinanciamos algunos equipos de laboratorio necesarios para el análisis de cannabis y terpenos. Así, el acuerdo y el análisis allanaron el camino para nuestro trabajo de investigación científica. En este periodo, hemos contribuido con nuestra parte a varios trabajos de investigación.

3.2. Monitorización y detección de cannabinoides

Se analizó una población de 286 muestras en el periodo de dos años que se muestra en la Fig. 2-izquierda. Dividimos las muestras según el documento de recomendaciones de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD, 2022). La mayoría de las muestras analizadas eran aceite de cannabis (74%), seguidas de hierbas secas de cannabis (11%) y el 3% eran resina de cannabis ("polinizadores" / "ice-o-lators"). También recibimos supositorios, tinturas y bálsamos y los agrupamos como "otros" (12%). La procedencia de las muestras controladas se muestra en la Fig. 1-derecha. La gran mayoría de las muestras pertenecían al grupo del autoabastecimiento, de origen desconocido (que etiquetamos como "mercado negro") y de la industria (72%, 23% y 5% respectivamente).

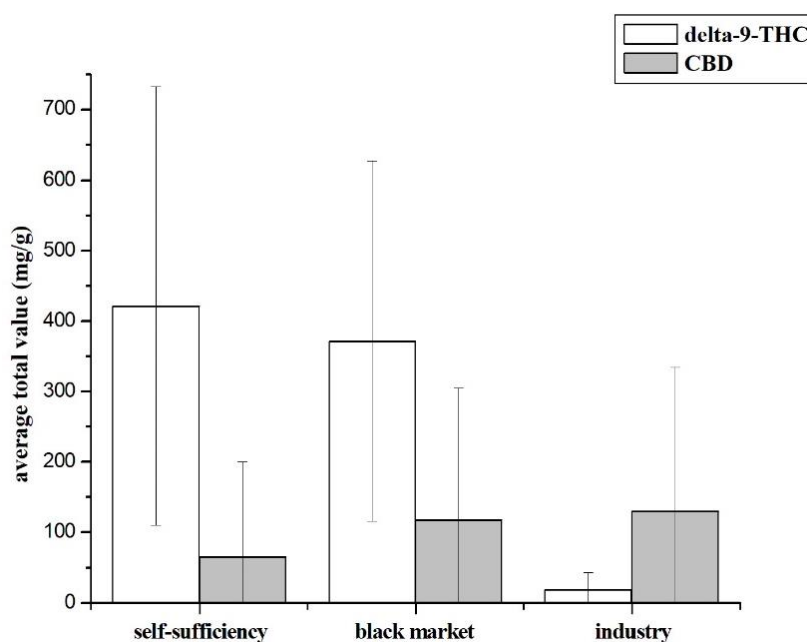
Figura 2. (IZQUIERDA) Diferentes productos de cannabis y su porcentaje en la población total (n=286). Aceite de cannabis (azul), hierba de cannabis (rojo), resina de cannabis (verde) y otros (violeta). (Derecha) Proporción de las muestras con diferentes orígenes en la población (n=286) recogida durante dos años. Autosuficiencia (naranja), industria (azul), mercado negro (violeta).



Las concentraciones totales medias de Δ -9-THC y CBD en los tres grupos se muestran en la

Figura 3. Las muestras de la industria eran todas ricas en CBD. Siete de ellas estaban en forma de hierba, mientras que seis eran aceites. Los valores medios del Δ -9-THC total en este grupo de muestras fueron de 18,8 mg/g y 129,7 mg/g del CBD total (Fig.3). Las siete muestras de hierbas eran de cáñamo industrial (en la lista europea de especies) con un valor medio de CBD total de 11,2 mg/g y de Δ -9-THC inferior a 2 mg/g, lo que representa el límite legal superior actual para su cultivo. Los seis aceites de cannabis de este grupo superan este valor límite legal. Como era de esperar, los aceites tenían un valor medio de CBD total muy superior, de 268 mg/g (el más alto medido fue de 583,8 mg/g) (no se muestra).

Figura 3. Concentración total media de Δ -9-THC y CBD de tres grupos de muestras. Los datos se muestran como media \pm SD.

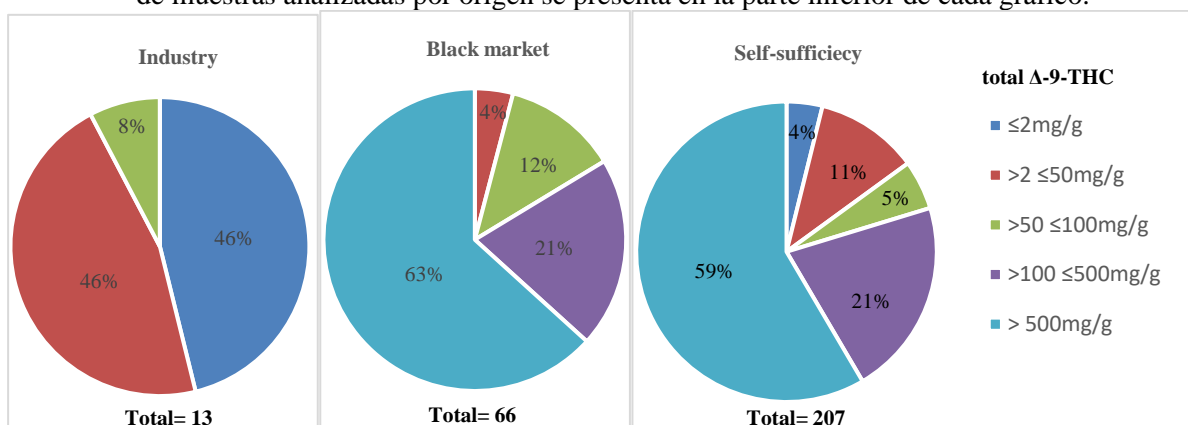


En la población de 66 muestras de origen desconocido ("mercado negro"), la mayoría eran aceites de cannabis (55 muestras), así como nueve supositorios y dos muestras de hierbas. 14 muestras eran ricas en CBD, tres tenían una relación CBD/THC de 1:1, mientras que otras muestras tenían Δ -9-THC como cannabinoide dominante presente. El valor medio del CBD total fue de 117,2 mg/g (el más alto medido fue de 788,8 mg/g de resina) y el promedio del Δ -9-THC total fue de 371,1 mg/g (el más alto medido fue de 738,7 mg/g) (Fig.3). La concentración media más baja de la concentración total de Δ -9-THC fue de 4,8 mg/g, lo que significa que todos los preparados superan el límite legal (no mostrado). Recibimos 207 muestras de pacientes que se autoabastecen en forma de aceites, hierbas y otros (151, 23 y 34, respectivamente). 34 de las muestras tenían CBD como cannabinoide dominante, tres muestras tenían una proporción de 1:1 mientras que la otra tenía Δ -9-THC como cannabinoide dominante presente en la muestra. Los valores medios se muestran en la Fig.3.

Encontramos una variabilidad sustancial en la potencia del Δ -9-THC en todas las muestras medidas. Por lo tanto, realizamos un análisis más detallado basado en las concentraciones totales de Δ -9-THC o CBD que representan el origen grupal de las muestras (Fig.4). Así, dividimos todas las muestras en cinco categorías basadas en el nivel de Δ -9-THC o CBD: ≤ 2 mg/g, >2 mg/g ≤ 50 mg/g, >50 mg/g ≤ 100 mg/g, >100 mg/g ≤ 500 mg/g y >500 mg/g. En dos

grupos, observamos que la mayoría de las muestras tenían >500 mg/g de Δ -9-THC total (oscilando entre el 59% en el mercado negro y el 63% de las muestras en la categoría de autoabastecimiento). Excluyendo las muestras de la industria, la segunda categoría más abundante es: >100 mg/g ≤ 500 mg/g, la tercera es >50 mg/g ≤ 100 mg/g en el mercado negro o >2 mg/g ≤ 50 mg/g en las muestras de autoabastecimiento, mientras que la categoría menos abundante es: ≤ 2 mg/g. En las muestras de la industria, donde las empresas tienen que obedecer el límite legal, la mayoría tenía niveles inferiores a ≤ 2 mg/g o >2 mg/g ≤ 50 mg/g (46%) y la tercera categoría es: >50 mg/g ≤ 100 mg/g. No hubo ninguna muestra en la que la concentración total de Δ -9-THC fuera superior a 100 mg/g. El porcentaje de muestras en cada categoría de Δ -9-THC se puede encontrar en la Figura 4.

Figura 4. Proporción de muestras con diferentes niveles de Δ -9-THC total por origen de la muestra. Las muestras se presentan en las siguientes categorías: ≤ 2 mg/g (azul), >2 mg/g ≤ 50 mg/g (rojo), >50 mg/g ≤ 100 mg/g (verde), >100 mg/g ≤ 500 mg/g (morado) y >500 mg/g (azul celeste). El número total de muestras analizadas por origen se presenta en la parte inferior de cada gráfico.



CONCLUSIONES

Siempre hemos sido conscientes de que la educación es crucial para cambiar las actitudes hacia el cannabis, ayudar a que se vea como un medio terapéutico eficaz e introducirlo con éxito en el sistema sanitario. Además, es de suma importancia que los pacientes puedan controlar la calidad de los productos que utilizan.

Nuestro trabajo se complementó con la colaboración de la Facultad de Ciencias de la Salud. Juntos, organizamos con éxito una formación profesional que ha recibido una muy buena respuesta. Por lo tanto, decidimos continuar por este camino, al tiempo que nos implicamos en la investigación científica en este campo. Ambas cosas son necesarias para que cambien las actitudes de los responsables y de los profesionales hacia el cannabis, lo cual es muy necesario. Esperemos que nuestro trabajo ayude a desestigmatizar y desmitificar el cannabis.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer al miembro asociado del instituto RN, el Dr. Paul Hornby (CA) (1952-2022), todos los conocimientos que ha compartido con nosotros y el apoyo analítico que nos ha prestado en los últimos años.

REFERENCIAS

- Andre CM*, Hausman JF. and Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front. Plant Sci.*, 04 February 2016
| <https://doi.org/10.3389/fpls.2016.00019>
- Demistifyingcannabis, 2019, Cannabis now conference. Retrieved from
<http://demystifyingcannabis.org/experts/all?lang=en>
- Hyperreal.info.(2015).Cannabis Leczy. Przyslyosc marihuany medycznej w Polsce.
Retrieved from <https://hyperreal.info/konferencja-cannabis-leczy-przysz%C5%82o%C5%9B%C4%87-marihuany-medycznej-w-polsce>
- ICBC.(2022). Retrieved from <https://internationalcbc.com/berlin/speakers/>
- Metkovic-news.(2016). Cannabis in medicine, Slovenian practice. Retrieved from
<https://metkovic-news.com/news/predavanje-bozidara-radisica-konoplja-u-medicini-iskustva-iz-slovenije/>
- Osojnik V.(2022). Spoznajmo konopljo, njene učinkovine in endokannabinoidni sistem.
Retrieved from <https://video.arnes.si/watch/6z8kx2yhpb66>
- PEST. (2019). Education of patients and professionals in Slovenia. Retrieved from
https://www.youtube.com/watch?v=w3YbBt_EsYo&t=619s
- Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2022), *Manual for use by national drug analysis laboratories*. Viena: UNODC.
- Russo E. 2011. Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *Br J Pharmacol.* 163: 1344–1364.
- UNODC. (2022). Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products. (2022), *Manual for use by national drug analysis laboratories*. Vienna.

Patrones de prescripción y desenlaces clínicos asociados al uso de dos formulaciones orales de cannabis en el tratamiento multimodal del dolor crónico en pacientes colombianos

Guillermo Moreno-Sanz^{1*}, Álvaro Madiedo², Paula Hernández², Janosch Kratz³, Oier Aizpurua-Olaizola⁴, Matthew R D Brown⁵, Juan R López⁶, Jorge Patiño⁶, Fredy O Mendivelso⁶.

¹*Khiron Life Sciences Spain SL, Madrid, España.*

²*Khiron Life Sciences SAS, Bogotá, Colombia.*

³*Khiron Europe GmbH, Frankfurt am Main, Alemania.*

⁴*Sovereign Fields SL, San Sebastián, España.*

⁵*Zerenia Clinics, Londres, Reino Unido.*

⁶*Clínicas ILANS-Zerenia, Bogotá, Colombia.*

* *Autor correspondiente: gmoreno@khiron.ca*

Resumen: Hasta la fecha, el uso terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico sigue siendo controvertido debido fundamentalmente a i) la escasa evidencia clínica encontrada en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs); ii) la naturaleza heterogénea de la indicación clínica; y iii) la amplia gama de productos medicinales a base de cannabis (PMBCs) utilizados tanto en estudios clínicos experimentales como observacionales. En este estudio evaluamos los desenlaces clínicos reportados por los pacientes (PROMS) en una cohorte de pacientes adultos, diagnosticados con dolor crónico de diversa etiología, que recibieron tratamiento adyuvante con formulaciones magistrales orales de cannabis entre mayo y septiembre de 2021 en el Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso (ILANS-Zerenia) en Bogotá, Colombia. Durante este período, 2112 pacientes completaron un cuestionario de PROMS, destinado a capturar el grado de mejoría clínica de su síntoma principal y cualquier potencial efecto secundario. La mayoría de los participantes fueron mujeres (76,1%) con una edad media de 58,7 años, y el 92,5% (1955 pacientes) reportaron algún grado de mejoría en su síntoma primario ($p < 0,001$). Más del 99% de las prescripciones (59,5% y 39,8%, respectivamente) correspondieron a tan solo dos fórmulas monovarietales de cannabis que contenían predominantemente cannabidiol (CBD 30 mg/mL; THC < 2 mg/mL) o una composición equilibrada (THC 12 mg/mL; CBD 14 mg/mL). El grado de mejoría fue similar entre ambas formulaciones, aunque los hombres reportaron una menor eficacia en las primeras cuatro semanas de tratamiento. También se encontraron diferencias específicas por sexo en los patrones de prescripción, en las que los pacientes hombres incrementaban la preferencia por el quimiotipo equilibrado conforme avanzaba el estudio. Muchos pacientes (71,7%) no declararon notar efectos secundarios adversos asociados al tratamiento y los que más se notificaron fueron leves, como somnolencia (13,0%), mareos (8,1%) y sequedad de boca (4,2%), los cuales también parecieron ir desapareciendo con el tiempo. Nuestros resultados constituyen la primera evidencia médica publicada sobre el uso clínico del cannabis medicinal en Colombia y sugieren que las formulaciones magistrales orales a base de cannabis representan una opción terapéutica segura y eficaz como coadyuvante en el manejo del dolor crónico.

Palabras claves: Cannabis, Cannabinoides, Extractos Orales, Dolor Crónico, Sexo, Género, Efectos Secundarios.

INTRODUCCIÓN

Cannabis sativa L. es una de las plantas más antiguas cultivadas por la humanidad y sus propiedades medicinales y etnobotánicas han sido explotadas durante siglos por diferentes culturas (Russo, 2007). El valor terapéutico de los extractos de cannabis como analgésico y relajante muscular se introdujo en la medicina occidental a mediados del siglo XIX. A principios del siglo XX, los productos medicinales a base de cannabis (PMBCs), incluyendo los extractos líquidos y sólidos de cannabis, fueron incluidos en muchas farmacopeas occidentales y ampliamente comercializados por laboratorios de todo el mundo (entre ellos Merck, Bristol-Meyers Squibb y Eli Lilly) como remedio analgésico, antiinflamatorio y antiespasmódico (Pisanti and Bifulco, 2017).

El uso médico de los PMBCs comenzó a declinar en los años 30 en parte debido a su marcada variabilidad, tanto en la composición como en los efectos farmacológicos entre los pacientes, pero principalmente debido a la aprobación de los primeros tratados internacionales de control de drogas que restringieron la fabricación y el comercio de los preparados de cannabis, prohibiendo prácticamente cualquier otra investigación sobre las aplicaciones clínicas de los PMBCs (Baron, 2015). De acuerdo con esta regulación internacional, el gobierno colombiano prohibió el cultivo de cannabis en 1939 (Arias *et al.*, 2021). Poco después, se identificaron por primera vez los dos cannabinoides principales, las moléculas farmacológicamente activas exclusivas de la planta de cannabis (Adams and Hunt, 1940; Adams *et al.*, 1940). El descubrimiento del Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC) (Gaoni and Mechoulam, 1964) y el cannabidiol (CBD) (Mechoulam and Shvo, 1963) impulsó una campaña de química médica que condujo al descubrimiento, a principios de los años 90, del sistema endocannabinoide (SEC), la diana farmacológica de los cannabinoides en el cuerpo humano (Herkenham *et al.*, 1990). El SEC es un complejo sistema fisiológico compuesto por dos receptores acoplados a proteínas G, CB1 y CB2, sus ligandos endógenos derivados de fosfolípidos de membrana (endocannabinoides) y las enzimas responsables de la síntesis y degradación de dichos endocannabinoides (Cristino, Bisogno and Di Marzo, 2020). El SEC está evolutivamente bien conservado en todos los vertebrados y regula muchos aspectos de las funciones fisiológicas, conductuales, inmunológicas y metabólicas humanas (Joshi and Onaivi, 2019) incluyendo la regulación de la nocicepción. (Woodhams *et al.*, 2017).

Hasta la fecha, el THC y el CBD siguen siendo los únicos cannabinoides aprobados clínicamente para la modulación terapéutica del SEC. Los medicamentos basados en cannabinoides han demostrado reducir las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia y paliar el síndrome caquéctico en pacientes con VIH (THC/dronabinol, Marinol® y Syndros®), aliviar la espasticidad y el dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple (THC/CBD, Sativex®), y controlar las convulsiones en síndromes epilépticos pediátricos refractarios como Dravet, Lennox-Gastaut o esclerosis tuberosa (CBD, Epidiolex®) (Amin and Ali, 2019). Además de estos productos autorizados, muchas jurisdicciones han permitido el uso medicinal del cannabis con fines terapéuticos, lo que permite la coexistencia de estos medicamentos con otras presentaciones que contienen cannabinoides, como las flores de cannabis (sumidades floridas secas) para inhalación, las tinturas y las cápsulas (MacCallum and Russo, 2018). En los últimos cuatro años, el cannabis medicinal en forma de fórmulas

magistrales orales no estériles, preparadas con receta médica para pacientes individuales, ha estado disponible en Colombia bajo la regulación del Decreto 613 de 2017. Estas formulaciones magistrales deben cumplir con toda la normativa aplicable a la fabricación farmacéutica y especificar el contenido de THC y CBD como principios activos (Arias *et al.*, 2021).

El dolor crónico es, en todas las jurisdicciones, el síntoma primario más común para el cuál los pacientes buscan tratamiento con cannabis medicinal (Boehnke *et al.*, 2019). Sin embargo, el uso terapéutico de los cannabinoides en el manejo del dolor crónico sigue siendo controvertido debido a la limitada evidencia clínica encontrada en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) que utilizan medicamentos aprobados como el sativex y el dronabinol, la etiología heterogénea de los estados de dolor crónico y la amplia gama de PMBCs utilizados tanto en estudios clínicos experimentales como observacionales (Köstenberger *et al.*, 2021).

Debido a esta limitada base de evidencia, las guías clínicas para el tratamiento de pacientes con dolor crónico con cannabis medicinal se basan en gran medida en los meta-análisis de la literatura existente, la experiencia clínica acumulada en jurisdicciones con regulaciones de cannabis medicinal de larga data (como Canadá o Israel), y la opinión médica de expertos. Muchos meta-análisis recientes han llegado a conclusiones incoherentes, ya que algunos reportan evidencia significativa o sólida sobre la eficacia del cannabis medicinal para tratar el dolor crónico (Whiting *et al.*, 2015; Sainsbury *et al.*, 2021) mientras que otros señalan que sólo existe evidencia de muy baja calidad en el caso de reducciones estadística y clínicamente significativas de la intensidad del dolor, lo que pone de manifiesto las importantes lagunas de investigación existentes (Mücke *et al.*, 2018; Stockings *et al.*, 2018).

Las mejoras en las puntuaciones de dolor observadas en los ECAs, aunque generalmente son pequeñas y pueden ir acompañadas de la presencia de efectos placebo en el brazo comparativo, suelen estar relacionadas con el uso de PMBCs que contienen THC, especialmente en pacientes con dolor neuropático (Johnson *et al.*, 2010; Langford *et al.*, 2013; De Vries *et al.*, 2014; Schimrigk *et al.*, 2017). Por lo tanto, resulta intrigante que varios paneles de expertos hayan apoyado recientemente la elección de PMBCs con con mayor contenido en CBD para iniciar el tratamiento de pacientes con dolor crónico (Boehnke and Clauw, 2019; Bhaskar *et al.*, 2021), un enfoque claramente dirigido a promover la seguridad por encima de la eficacia, teniendo en cuenta que i) los efectos secundarios observados con el cannabis medicinal son principalmente atribuibles al THC (por ejemplo, somnolencia, mareos), y ii) las pruebas clínicas del potencial analgésico del CBD son mínimas (Hill and Abrams, 2021).

Con el fin de evaluar el valor traslacional de estas recomendaciones de los expertos pasadas al ámbito clínico, investigamos el impacto a corto, medio y largo plazo de dos fórmulas magistrales a base de cannabis de composición bien definida sobre los desenlaces clínicos reportados por pacientes (PROMS) de una cohorte de pacientes adultos diagnosticados con dolor crónico de etiología diversa. Esta cohorte recibió cannabis medicinal como parte de un régimen de atención integral en el Instituto Latinoamericano de Neurología y Sistema Nervioso (ILANS-Zerenia) en Bogotá, Colombia, entre mayo y septiembre de 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Procedimientos del estudio

El estudio de cohorte realizado fue observacional y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que recibieron tratamiento con PMBCs en la clínica ILANS-Zerenia de Bogotá entre mayo y septiembre de 2021. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Científico Institucional y el Comité de Ética en Investigación de la Universidad El Bosque (Acta No.012-2021). En las visitas de seguimiento, se animó a todos los pacientes a responder a un breve cuestionario PROMS que monitorizaba el grado de mejoría clínica así como la aparición de cualquier efecto secundario asociada al tratamiento con cannabis medicinal. En primer lugar, se pidió a los participantes que detallaran el síntoma principal para el que estaban recibiendo cannabis medicinal, qué PMBC estaban tomando en ese momento y si habían experimentado alguna mejora de su síntoma principal desde el inicio del tratamiento (respuesta Sí/No). A continuación, se pidió a los participantes que valoraran el grado de mejoría que habían experimentado (de 0 a 100) comparando su estado actual con su estado antes del tratamiento, siendo cero "ninguna mejora" y 100 "mejora total del síntoma primario" en una evaluación numérica única (single-assessment numeric evaluation, SANE) (O'Connor and Ring, 2019).

Por último, se preguntó a todos los participantes si habían experimentado alguno de los siguientes efectos secundarios en relación con su tratamiento con PMBCs: ansiedad, dolor de cabeza, taquicardia, somnolencia, mareos, sequedad de boca, diarrea, euforia, fatiga, visión borrosa, efectos cognitivos, hipotensión o ninguno (respuesta Sí/No para cada síntoma enumerado). Los médicos registraron sistemáticamente las respuestas en la historia clínica. Las respuestas al SANE se agruparon en cuatro grupos según el grado creciente de mejoría reportada: residual (0-10), leve (20-40), moderada (50-70) y robusta (80-100). Los PROMS se analizaron según i) el sexo del paciente; ii) los PMBCs prescritos; y iii) la duración del tratamiento en el momento de responder el cuestionario PROMS (menos de 4 semanas, 4-12 semanas, 13-26 semanas y más de 26 semanas). En el caso de los pacientes que respondieron más de un cuestionario PROMS durante el periodo de estudio, sólo se tuvo en cuenta el primero.

2.2 Fórmulas magistrales a base de cannabis

Se pusieron a disposición de los prescriptores cuatro PMBCs orales con distintas concentraciones de THC y CBD. Las fórmulas magistrales se prepararon con extractos monovarietales de "espectro completo" de variedades de cannabis de origen legal registradas por Khiron Life Sciences en el Instituto Colombiano de Agricultura (ICA). Las sumidades floridas de cannabis se extrajeron con CO₂ supercrítico (2000 psi) y se trataron con etanol en frío para eliminar ceras vegetales. Los productos finales se prepararon diluyendo los extractos de cannabis hasta las concentraciones especificadas utilizando aceite de sésamo y etanol como excipientes, sucralosa y agentes aromatizantes. La tabla 1 resume el quimiotipo, la variedad de cannabis utilizada, las cantidades relativas de THC y CBD en la formulación final y los principales terpenos encontrados en cada variedad. Para obtener información adicional, se proporcionan como material complementario los certificados de análisis tanto de los PMBCs finales como de las variedades de cannabis originales.

Tabla 1. Especificaciones químicas de las fórmulas magistrales disponibles para los prescriptores en la clínica ILANS-Zerenia.

# PMBCs	Quimiotipo	Variedad de cannabis	[THC] mg/mL	[CBD] mg/mL	Principales terpenos (en la flor fresca)
FM-001	I	TA-3-008	20	< 1	β -cariofileno, α -humuleno
FM-002	II	WW-3-011	12	14	β -mirceno, pineno
FM-003	III	FT-1-009	< 2	30	β -mirceno, limoneno
FM-004	III	FT-1-009	< 2	100	β -mirceno, limoneno

2.3 Análisis estadístico

Se realizaron estadísticas descriptivas para los datos demográficos, las medidas de resultados clínicos y los patrones de prescripción. Los resultados se expresan como la media y/o la media \pm la desviación estándar (DE). Se utilizaron regresiones logarítmicas-lineales para comparar los patrones de prescripción y la aparición de efectos secundarios entre las variables de grupo (sexo y quimiotipo). Se utilizaron ANOVAs para comparar las puntuaciones de las mejorías clínicas comunicadas por los pacientes entre las variables de grupo (sexo, quimiotipo y duración del tratamiento). Los datos clínicos se obtuvieron del sistema de gestión hospitalaria Gomedisys (Bogotá, Colombia) y se analizaron con el software libre Jamovi V2.2.2.

RESULTADOS

3.1 Datos demográficos de los participantes

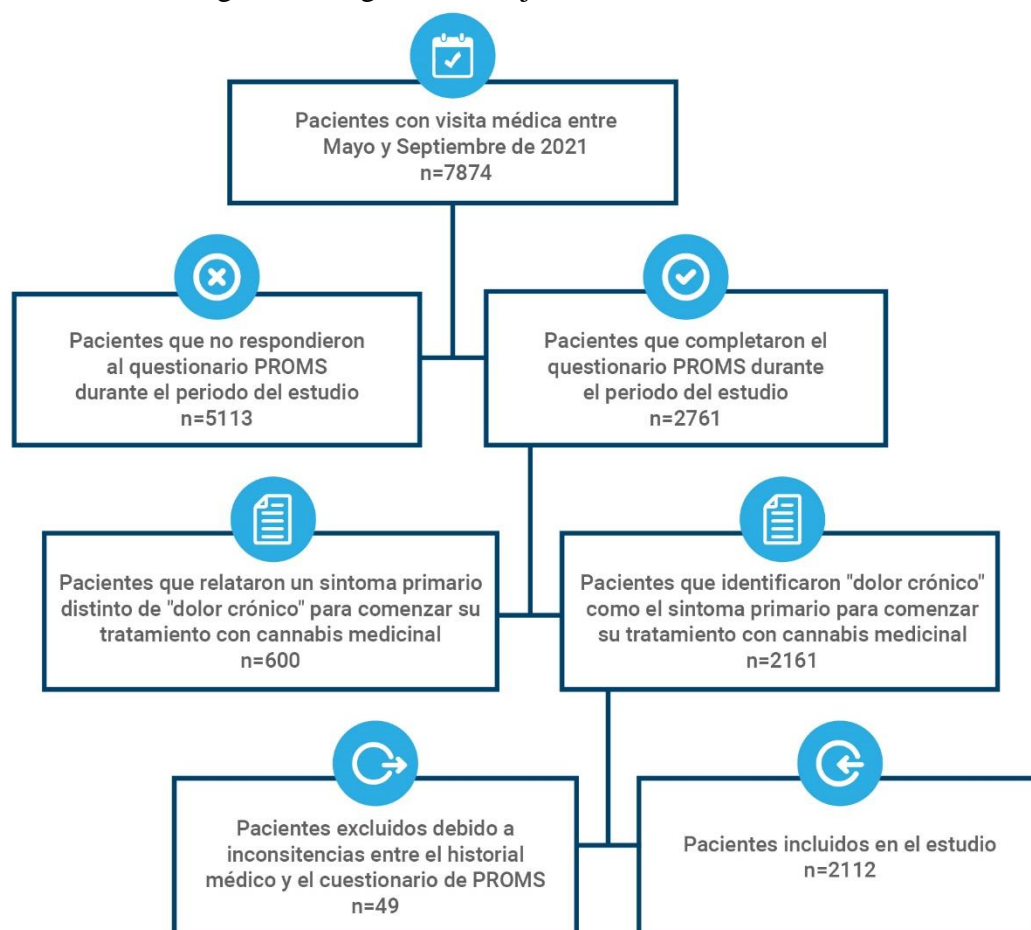
Un total de 7874 pacientes que recibían cannabis medicinal como parte de su régimen de tratamiento tuvieron una consulta de seguimiento durante el periodo del estudio, y 2761 completaron el cuestionario PROMS durante una de sus citas de seguimiento. De ellos, 2161 (78,3%) declararon que el "dolor crónico" era su síntoma principal para recibir tratamiento con cannabis medicinal. Se excluyeron del estudio 49 pacientes que presentaban incoherencias entre su cuestionario PROMS y sus registros médicos o de farmacia (por ejemplo, el paciente no había iniciado el tratamiento en el momento de rellenar el cuestionario o reportó un síntoma primario que no coincidía con el diagnóstico) (Figura 1). Los datos demográficos de la cohorte se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Caracterización demográfica de la cohorte del estudio.

Variable	Mujer n = 1608 76.14%	Hombre n = 504 23.86%	Total n = 2112
Edad, <i>media</i> (\pm SD)	59,0 (\pm 13,9)	57,9 (\pm 14,4)	58,7 (\pm 14,1)
Porcentaje de adultos mayores (>65)	32.59%	31.35%	32.29%
Tipo de acceso, <i>n</i> (%)			
Seguridad social (contributiva)	1259 (78,3)	392 (77,8)	1651 (78,2)
Subvencionado por el Estado	45 (2,8)	15 (3,0)	60 (2,8)
Particulares	303 (18,8)	96 (19,0)	399 (18,9)
Seguro de Riesgos Laborales	1 (0,1)	1 (0,2)	2 (0,1)
Diagnóstico CIE10, <i>n</i> (%)			
Dolor no especificado	941 (58,5)	360 (71,4)	1301 (61,6)
Enfermedades del sistema	471 (29,3)	89 (17,7)	560 (26,5)

Variable	Mujer n = 1608 76.14%	Hombre n = 504 23.86%	Total n =2112
<i>musculoesquelético y del tejido conectivo</i>			
<i>Enfermedades del sistema nervioso</i>	145 (9,0)	40 (7,9)	185 (8,8)
<i>Otros</i>	51 (3,2)	15 (3,0)	66 (3,1)

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de datos.



Fuente: Autores

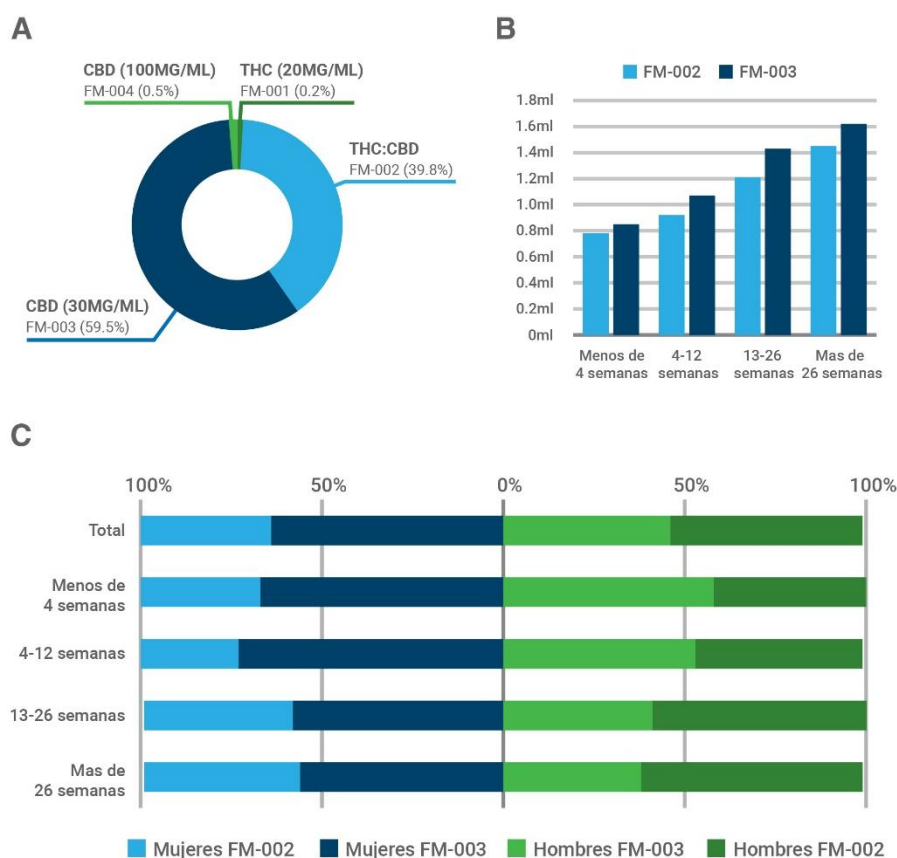
Se incluyeron en el estudio 2112 pacientes, la mayoría de los cuales eran mujeres (76,1%) con una edad media de 58,7 años, que oscila entre los 18 y los 98 años. Los adultos mayores (>65) representaron el 32,29% de los participantes. Esta cohorte representa fielmente a toda la población clínica de 7874 pacientes, que estaba compuesta principalmente por mujeres (73,04%) con una edad media de $59,8 \pm 15,4$ años y un 38,5% de adultos mayores. La mayoría de los pacientes que accedieron al departamento de dolor de la clínica estaban afiliados al sistema general de salud colombiano a través de un régimen ya sea contributivo (78,2%), subsidiado (2,8%) u ocupacional (0,1%), y fueron referidos por su proveedor principal de salud para recibir un tratamiento especializado con cannabis medicinal. Además, las autorreferencias representaron el 18,9% de los pacientes. Los participantes que declararon experimentar "dolor crónico" como indicación principal fueron diagnosticados principalmente en tres categorías según la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas de salud

relacionados de la OMS (CIE-10): i) dolor no especificado, ii) enfermedades del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo y iii) enfermedades del sistema nervioso.

3.2 Patrones de prescripción

De las cuatro formulaciones magistrales disponibles para los prescriptores, la formulación del quimiotipo I que contiene sólo THC (FM-001: THC=2 mg/mL) y la formulación tipo epidiolex (FM-004: CBD=100mg/mL) se utilizaron sólo de forma marginal (Fig. 2A). Por el contrario, la formulación de quimiotipo III que contiene principalmente cannabidiol (FM-003: CBD=30 mg/mL; THC < 2 mg/mL) y la composición de quimiotipo II o equilibrada (FM-002: THC=12 mg/mL; CBD=14 mg/mL) representaron más del 99% de las prescripciones (59,5% y 39,8%, respectivamente). El inicio de un tratamiento con PMBCs, especialmente si contienen THC, suele implicar una fase de titulación en la que la dosis se aumenta de manera lenta y constante cada día hasta que se alcanzan los objetivos terapéuticos (por ejemplo, el control de los síntomas). Este enfoque pretende minimizar la aparición de efectos secundarios.

Figura 2. Patrones de prescripción de formulaciones magistrales a base de cannabis en la clínica ILANS-Zerenia.



Nota. Los prescriptores disponían de cuatro CBMP orales con distintas concentraciones de THC y CBD. (A) Porcentaje de participantes prescritos con cada formulación magistral. (B) Consumo medio diario (en mL) de FM-002 (azul claro) y FM-003 (azul oscuro). (C) Evolución temporal de los patrones de prescripción entre mujeres (barras azules) y hombres (barras verdes). En general, la FM-002 se prescribió preferentemente a los hombres y la FM-003 a las mujeres ($p < 0,001$).

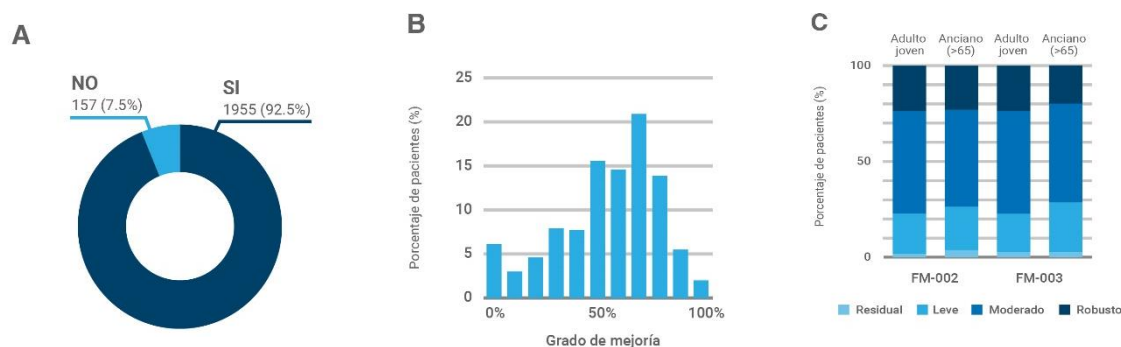
La figura 2B muestra el volumen medio de cada PMBC (en mL) consumido por los pacientes en función de la duración del tratamiento. La dosis media de THC consumida por los pacientes

tratados con FM-002 osciló entre 9,4 y 17,4 mg al día, y la dosis media de CBD en los pacientes tratados con FM-003 osciló entre 25,6 y 48,5 mg al día. Un hallazgo interesante fue la existencia de un sesgo de sexo significativo ($Z=6,807$, $p<0,001$) en los patrones de prescripción de estas dos fórmulas magistrales (FMs), como se muestra en la Figura 2C. En general, al 64% de las mujeres, pero sólo al 46% de los hombres, se les prescribió FM-003 (para los valores absolutos, véase la Tabla 3). Esta distribución relativa evolucionó a lo largo del tiempo, en función de la duración del tratamiento. En el caso de las mujeres, el tratamiento con cannabis medicinal se inició principalmente con FM-003 (67%), alcanzando un máximo de prescripción en aquellas pacientes que recibían un tratamiento de entre 4 y 12 semanas de duración (72%). Esta proporción se redujo en los pacientes inscritos en el programa durante períodos más largos, aunque siguió siendo la opción terapéutica preferida por las mujeres (58% y 56% en las pacientes tratadas durante 13 a 26 semanas o más, respectivamente). Por el contrario, aunque el FM-003 representó el PMBC inicial de elección para el 58% de los pacientes varones prescritos, la proporción en comparación con el FM-002 disminuyó con el tiempo. De hecho, aquellos pacientes varones inscritos en el programa de cannabis medicinal durante más de 12 semanas fueron tratados preferentemente con la formulación que contiene THC (FM-002), que se prescribió principalmente a los pacientes varones que recibieron tratamiento con cannabis medicinal durante 13 a 26 semanas o más (59% y 61%, respectivamente). Esta divergencia sexual parece correlacionarse con una menor eficacia percibida de la FM rica en CBD por parte de los pacientes varones en comparación con la formulación de composición equilibrada entre THC y CBD.

3.2 Desenlaces clínicos

Mejoría del síntoma principal: la mayoría de los participantes (92,7%, Fig. 3a) reportaron algún grado de mejoría clínica en su dolor crónico tras el tratamiento con cannabis medicinal. El grado de mejoría medio reportado fue del $54,7\pm 24,8\%$ ($p<0,001$) y las respuestas de los pacientes al SANE presentaron una distribución gaussiana centrada en la respuesta que indica una mejoría clínica del 70% (Fig. 3b). Para facilitar la visualización e interpretación de los resultados, el grado de mejoría se agrupó en 4 categorías: residual (0-10), leve (20-40), moderado (50-70) y robusto (80-100). Por lo tanto, las dos últimas categorías representan una mejoría reportada superior al 50%. Dado que la prescripción de las fórmulas FM-001 y FM-004 fue marginal, concentramos nuestro análisis comparativo en los resultados obtenidos para las fórmulas magistrales FM-002 y FM-003. Como se muestra en la figura 3c, el grado general de mejoría médica reportado fue similar entre ambos PMBCs, con más del 75% de los pacientes reportando una reducción moderada o robusta del dolor crónico. No se encontraron diferencias significativas en el grado de mejoría por grupos de edad (adultos jóvenes frente a ancianos) ($\chi^2=0,335$; $P=0,563$), aunque los pacientes mayores de 65 años parecían reportar un beneficio ligeramente menor asociado al tratamiento (Fig. 3c).

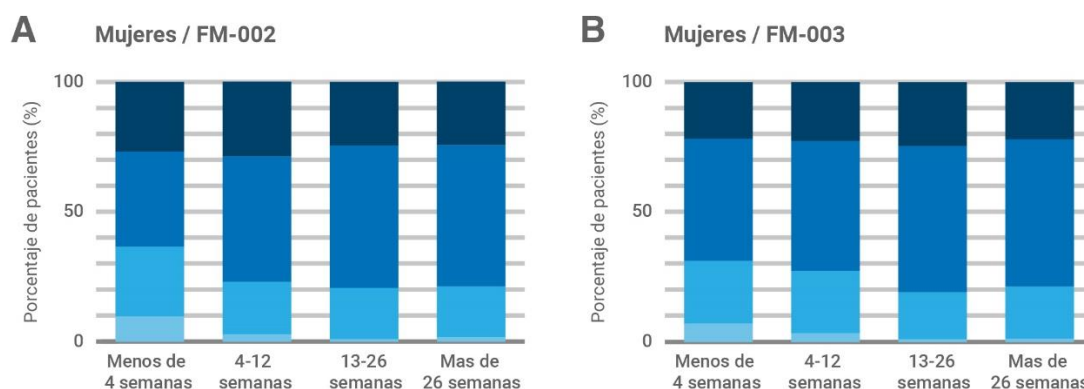
Figura 3. Mejora del síntoma primario (dolor crónico) comunicada por los pacientes

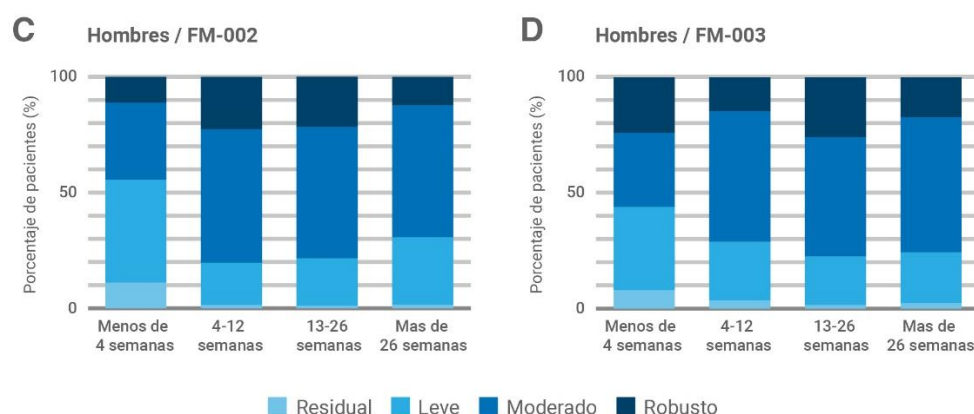


Nota. (A) Porcentaje de pacientes que informaron de algún grado de mejora (sí/no) en su síntoma primario ($p < 0,001$). (B) Respuestas de los participantes ($N=2112$) a la evaluación numérica de 11 puntos (SANE), calificando la puntuación de su enfermedad actual en relación con su línea de base antes del tratamiento, siendo cero "ninguna mejora" y 100 "mejora total del síntoma primario". (C) **Grado de mejoría comunicado por grupo de edad (adulto joven <65 vs. anciano >65) de los pacientes a los que se les prescribió FM-002 ($n=856$) y FM-003 ($n=1241$)**. Para facilitar la interpretación visual, las respuestas al SANE se agruparon en cuatro grupos según el grado creciente de mejoría: residual (0-10), ligera (20-40), moderada (50-70) y sólida (80-100). Los participantes prescritos con FM-001 y FM-004 fueron marginales (<1%) y las respuestas no se incluyeron en el análisis para evitar confusiones.

También se examinó la contribución del sexo del paciente y la duración del tratamiento en estos resultados (Figura 4). El análisis ANOVA no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los quimiotipos ($\chi^2=0,0756$; $P=0,783$), el sexo del paciente ($\chi^2=3,75$; $P=0,053$) o la duración del tratamiento ($\chi^2=3,06$; $P=0,383$). Sin embargo, las pacientes mujeres reportaron de una mejora sostenida en el control del dolor tras iniciar el tratamiento (Fig. 4a, 4b), mientras que los varones reportaron un menor beneficio del tratamiento con cannabis medicinal en las primeras 4 semanas (Fig. 4c, 4d). Además, el FM-002 fue ligeramente menos eficaz que el FM-003 en el primer mes de tratamiento, tanto para los hombres como para las mujeres (Fig. 4a, 4c), aunque esta tendencia desapareció después de las primeras 4 semanas. Cabe destacar que las mujeres comunicaron la mejoría más pronunciada del dolor crónico (29%) asociada a la fórmula equilibrada FM-002 entre las 4 y las 12 semanas de tratamiento (Fig. 4a).

Figura 4. Influencia del sexo y la duración del tratamiento en la mejora del síntoma primario comunicada por el paciente.





Nota. Las respuestas de los participantes se agruparon en cuatro grupos según el grado creciente de mejoría, residual (0-10), leve (20-40), moderada (50-70) y sólida (80-100), y se presentan por sexo y quimiotipo: (A) Participantes femeninos prescritos con FM-002 (n=586); (B) Participantes femeninos prescritos con FM-003 (n=1011); (C) Participantes masculinos prescritos con FM-002 (n=270); (D) Participantes masculinos prescritos con FM-003 (n=230).

3.3 Aparición de efectos secundarios adversos

La mayoría de los participantes (71,7%) no declaró haber sufrido efectos secundarios adversos significativos asociados al tratamiento con PMBCs. Los efectos secundarios notificados fueron leves, como somnolencia (13%), mareos (8,1%) y sequedad de boca (4,3%). Cabe destacar que no se encontraron efectos adversos graves que requirieran hospitalización o intervención médica. La Tabla 3 resume todos los efectos secundarios notificados por los participantes, observándose una mayor prevalencia de efectos secundarios neurológicos (somnolencia y mareos) asociados a la FM-002, que contiene THC, en comparación con la FM-003 ($p < 0,05$).

Tabla 3. Aparición de efectos secundarios adversos para cada formulación magistral.

	Fórmula Magistral				
	FM-001 n = 4	FM-002 n = 856	FM-003 n = 1241	FM-004 n = 11	Total N = 2112
Género, n (%)					
Mujer	3 (75)	586 (68,4)	1011 (81,4)	8 (72,7)	1608 (76,1)
Hombre	1 (25)	270 (31,5)	230 (18,5)	3 (27,2)	504 (23,8)
Efectos secundarios adversos, n (%)					
Ninguno	3 (75)	547 (63,9)	954 (76,8)	11 (100)	1515 (71,7)
Somnolencia	1 (25)	145 (16,9)	129 (10,3)	0 (0)	275 (13,0)
Mareos	0 (0)	104 (12,1)	67 (5,39)	0 (0)	171 (8,09)
Boca seca	0 (0)	35 (4,08)	55 (4,43)	0 (0)	90 (4,26)
Dolor de cabeza	0 (0)	7 (0,81)	10 (0,80)	0 (0)	17 (0,80)
Ansiedad	0 (0)	5 (0,58)	9 (0,72)	0 (0)	14 (0,66)
Taquicardia	0 (0)	2 (0,23)	6 (0,48)	0 (0)	8 (0,37)
Diarrea	0 (0)	3 (0,35)	3 (0,24)	0 (0)	6 (0,28)

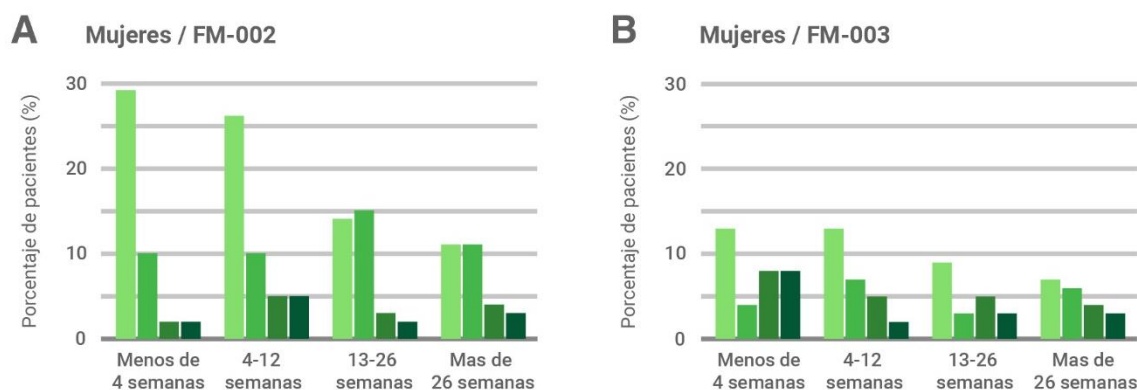
Fórmula Magistral

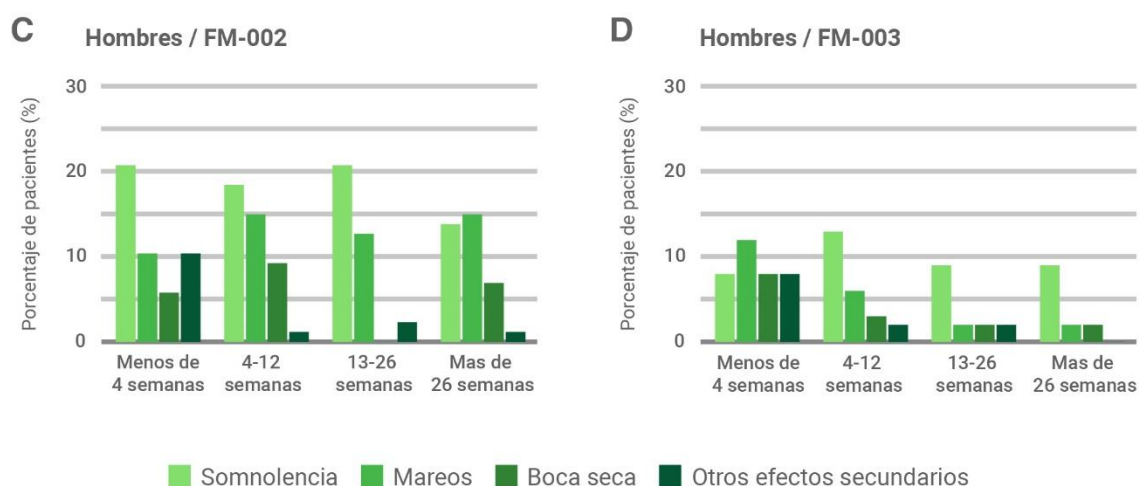
	FM-001 n = 4	FM-002 n = 856	FM-003 n = 1241	FM-004 n = 11	Total N = 2112
<i>Dolor de cabeza leve</i>	0 (0)	2 (0,23)	4 (0,32)	0 (0)	6 (0,28)
<i>Efectos cognitivos</i>	0 (0)	2 (0,23)	1 (0,08)	0 (0)	3 (0,14)
<i>Euforia</i>	0 (0)	2 (0,23)	1 (0,08)	0 (0)	3 (0,14)
<i>Fatiga</i>	0 (0)	2 (0,23)	0 (0)	0 (0)	2 (0,09)
<i>Hipotensión</i>	0 (0)	0 (0)	2 (0,16)	0 (0)	2 (0,09)
<i>Visión borrosa</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Fuente: Autores

Esta característica se hace aún más evidente cuando se filtran los resultados por sexo y duración del tratamiento (Figura 5), siendo la somnolencia el efecto secundario más común asociado a la FM-002 tanto en hombres como en mujeres (Fig. 5a, 5c). Aunque las mujeres reportaron de este efecto secundario con una frecuencia significativamente mayor que los hombres en las primeras 4 y 12 semanas de tratamiento (29% y 26% frente a 18% y 16%, respectivamente, $p < 0,05$), su incidencia disminuyó a medida que aumentaba la duración del tratamiento, llegando a igualarse entre ambos sexos. Por el contrario, los mareos presentaron una menor incidencia desde el principio, aunque los pacientes siguieron reportando niveles similares independientemente de la duración del tratamiento. Además, la FM-003 se asoció con una menor incidencia de efectos secundarios, principalmente somnolencia, que siguió una tendencia decreciente similar en las mujeres a lo largo del tiempo, no así en los pacientes varones (Fig. 5b, 5d). La sequedad de boca fue notificada por igual para ambos PMBCs por hombres y mujeres. Otros efectos secundarios (Tabla 3) fueron reportados principalmente por los pacientes durante las primeras 4 semanas de tratamiento (Fig. 5^a, 5c, 5d) y tendieron a reducirse en intensidad durante el curso del tratamiento.

Figura 5. Influencia del sexo y la duración del tratamiento en los efectos secundarios adversos notificados por los pacientes.





Nota: Se ilustra el porcentaje de aparición de los tres efectos secundarios adversos notificados con mayor frecuencia (somnolencia, mareo y sequedad de boca). Los restantes efectos secundarios adversos (véase la Tabla 3) se agrupan como "otros". Los resultados se presentan por sexo y quimiotipo: (A) Mujeres prescritas con FM-002 (n=586); (B) Mujeres prescritas con FM-003 (n=1011); (C) Hombres prescritos con FM-002 (n=270); (D) Hombres prescritos con FM-003 (n=230).

DISCUSIÓN

El uso terapéutico de los cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico sigue siendo controvertido, principalmente debido a las barreras legales que históricamente han impedido a los investigadores clínicos acceder a los productos medicinales a base de cannabis (PMBCs). Este estudio representa la primera investigación publicada sobre el uso de fórmulas magistrales a base de cannabis en Colombia desde que el país instauró el marco regulatorio que otorga a los pacientes cualificados un acceso seguro e informado al cannabis medicinal y sus derivados. Los participantes fueron pacientes de la clínica ILANS-Zerenia, el primer proveedor de atención sanitaria integral con sede en Bogotá que cuenta con un equipo especializado de médicos que ofrece fórmulas magistrales a base de cannabis como terapia coadyuvante en combinación con fisioterapia y psicoterapia de enlace. Las fórmulas magistrales utilizadas en este estudio fueron suministradas por Khiron Life Sciences, un fabricante de derivados de cannabis autorizado por el Ministerio de Salud de Colombia. Esta población clínica estaba compuesta principalmente por mujeres de edad relativamente avanzada y la indicación más común por la que los pacientes recibieron cannabis medicinal fue el dolor crónico. El dolor no especificado fue más común en los hombres, mientras que el dolor musculoesquelético fue más frecuente en las mujeres.

El análisis de los patrones de prescripción reveló que dos PMBCs fueron utilizados casi exclusivamente por los médicos prescriptores: una formulación de quimiotipo-III que contiene predominantemente CBD (FM-003) y una formulación de quimiotipo-II con una composición equilibrada de THC y CBD (FM-002). La formulación del quimiotipo I (FM-001), un extracto de espectro completo que contiene 20mg/mL de THC, fue la menos utilizada por los médicos. Esta observación resulta intrigante si se tiene en cuenta que la evidencia médica disponible sobre la capacidad terapéutica de los cannabinoides respaldan la eficacia de los productos que contienen THC para el tratamiento del dolor (De Vries *et al.*, 2014; Schimrigk *et al.*, 2017). Sin

embargo, desde la aprobación en Canadá de Sativex®, un aerosol oromucosal que contiene 27 mg de THC y 25 mg de CBD por mL, para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la esclerosis múltiple (EM), la noción de que el dronabinol (THC aislado) es demasiado aversivo ha favorecido la utilización de formulaciones equilibradas que incluyen cantidades equimolares de CBD (MacCallum and Russo, 2018). Esta estrategia se ha adoptado para reducir los efectos secundarios neurológicos y psicológicos no deseados asociados con el THC (Zuardi *et al.*, 1982). Además, el Sativex® demostró una eficacia superior a la de los extractos ricos en THC y al placebo para reducir el dolor en los ECAs, lo que sugiere que el componente de CBD contribuye a un efecto analgésico (Johnson *et al.*, 2010). Sin embargo, nuestros resultados mostraron que la mayoría de los participantes, especialmente las mujeres, iniciaron su tratamiento con un producto con predominio de CBD que contenía menos de 2 mg/mL de THC. Esto concuerda en gran medida con i) un reciente estudio observacional que incluyó a 9766 adultos mayores canadienses que recibían tratamiento con cannabis medicinal, en el que el 83,6% recibía PMBCs que contenían sólo o principalmente CBD (Tumati *et al.*, 2021) y ii) las recomendaciones de un grupo multidisciplinar de expertos mundiales patrocinado por la industria que recientemente ha elaborado un conjunto de directrices clínicas para la dosificación y administración de cannabinoides en el tratamiento del dolor crónico mediante un proceso Delphi modificado (Bhaskar *et al.*, 2021).

A pesar de la percepción pública y la promesa preclínica, la evidencia clínica que apoya la eficacia del CBD como analgésico es prácticamente inexistente (Mlost, Bryk and Starowicz, 2020; Urits *et al.*, 2020). Sin embargo, nuestros resultados indican que la mejora en el dolor crónico reportada por los pacientes fue idéntica para ambos quimiotipos, una observación inesperada que podría deberse a las limitaciones de nuestro estudio. Al utilizar una muestra de conveniencia, nuestros resultados podrían estar enfatizando en exceso las respuestas beneficiosas debido al abandono preferente de pacientes con resultados médicos insatisfactorios (Häuser and Fitzcharles, 2018). De hecho, la proporción de pacientes a los que se les prescribió la formulación rica en CBD disminuyó con el tiempo, lo cual, aunque fue también debido en parte a que los participantes cambiaron de quimiotipo FM-003 a FM-002, estuvo relacionado principalmente con el abandono del tratamiento por parte de los pacientes a los que se les prescribió FM-003. Esto se observó con mayor frecuencia en los pacientes varones. Los experimentos de laboratorio en humanos sugieren que las expectativas del paciente desempeñan un papel importante en los efectos analgésicos y ansiolíticos del CBD (De Vita *et al.*, 2021; Spinella *et al.*, 2021). Por lo tanto, si se hace demasiado hincapié en el potencial analgésico del CBD, los resultados del tratamiento podrían ser negativos si no se cumplen dichas expectativas. (Klinger *et al.*, 2014). Además, se ha propuesto que el CBD tiene la capacidad de aliviar la ansiedad concomitante en pacientes con dolor crónico (MacCallum and Russo, 2018) lo que puede contribuir tanto al beneficio reportado de los síntomas primarios por parte de las participantes tratadas con FM-003 como al sesgo de sexo observado en la selección del quimiotipo, teniendo en cuenta que las mujeres presentan tasas de prevalencia de trastornos de ansiedad sistemáticamente superiores a las de los hombres (McLean *et al.*, 2011). En apoyo de esta explicación, Gruber y sus colegas han publicado recientemente los resultados de una pequeña cohorte de pacientes con dolor crónico que muestran que el tratamiento con cannabis medicinal mejoró no sólo las puntuaciones de dolor sino también varias medidas de sueño,

estado de ánimo, ansiedad y calidad de vida. Curiosamente, sus resultados sugieren que, en general, la ingesta de THC estaba relacionada con la mejora relacionada con el dolor, mientras que las formulaciones de CBD estaban relacionadas con la mejora del estado de ánimo, y que las mejoras reportadas no estaban relacionadas con las expectativas del paciente (Gruber *et al.*, 2021). Por último, los extractos de cannabis de espectro completo con predominio de CBD suelen contener pequeñas cantidades de THC que pueden contribuir a su efecto farmacológico general (Bonn-Miller *et al.*, 2017). Aunque esta es una preocupación frecuente en los mercados no regulados, la normativa colombiana obliga a cumplir estrictamente las especificaciones del producto. En el caso de la FM-003, la concentración máxima de THC permitida es de 2 mg/mL, lo que supone una relación teórica THC/CBD de 1:15, aunque la concentración de THC suele ser menor (material suplementario). Por lo tanto, podemos especular que las formulaciones magistrales que cubren proporciones intermedias de THC/CBD dentro del rango teórico definido por FM-002 (1:1) y FM-003 (1:15) podrían mejorar potencialmente el índice terapéutico de estos productos (Zuardi, Hallak and Crippa, 2012). Alternativamente, se ha demostrado que la administración no concomitante de CBD y THC promueve efectos sinérgicos a través de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas (Zuardi, Hallak and Crippa, 2012) lo que sugiere que las combinaciones de FM-001 y FM-003 en diferentes intervalos de tiempo (por ejemplo, noche/día) también podrían representar una estrategia exitosa para potenciar los beneficios del tratamiento.

Independientemente de la falta de diferencias significativas en la eficacia del tratamiento observada entre ambos quimiotipos y de la mencionada limitación de la cohorte de conveniencia, pudimos extraer algunas observaciones relevantes de nuestro estudio. En primer lugar, tanto los hombres como las mujeres reportaron más beneficios significativos después de las 4 semanas iniciales, una vez que se alcanzó un régimen de dosificación óptimo. Este periodo también se asoció con la mayor incidencia de efectos secundarios adversos. Por lo tanto, es muy importante que tanto los pacientes como los médicos que los prescriben persistan en el tratamiento durante esta fase inicial de ajuste de la dosis. Establecer los objetivos del tratamiento durante la consulta inicial puede ser útil para estructurar este proceso (Bhaskar *et al.*, 2021). En segundo lugar, la mayoría de los estudios observacionales y experimentales que investigan la eficacia de los PMBCs para el tratamiento del dolor son de una duración relativamente corta, generalmente inferior a 4 semanas (Häuser and Fitzcharles, 2018). Nuestros resultados indican que la eficacia percibida por los pacientes se mantuvo a corto (4-12 semanas), intermedio (12-26 semanas) y largo plazo (> 26 semanas), lo que está bien alineado con los resultados de los ECAs que utilizaron Sativex®, en los que los pacientes con esclerosis múltiple mostraron mejoras en el dolor y otros síntomas sostenidas durante más de 12 meses sin desarrollar tolerancia (Wade *et al.*, 2004). Por último, el tratamiento con cannabis medicinal fue generalmente bien tolerado, sin que se produjeran acontecimientos adversos graves. Como se esperaba, la FM-002 estuvo acompañada de una prevalencia significativamente mayor de efectos secundarios relacionados con el SNC, como somnolencia y mareos, que fueron más prominentes en las primeras semanas de tratamiento (MacCallum and Russo, 2018). Cabe destacar que la somnolencia fue reportada predominantemente por las mujeres en comparación con los hombres durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Otros autores han reportado recientemente diferencias similares en los efectos adversos relacionados con el cannabis medicinal en Israel (Aviram *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

El cannabis medicinal en forma de fórmulas magistrales orales puede representar una valiosa opción para los médicos como intervención terapéutica coadyuvante en el tratamiento del dolor crónico y las comorbilidades asociadas. Teniendo en cuenta la actual falta de guías de práctica clínica, la evidencia acumulada a través de la experiencia del mundo real puede ayudar a informar las mejores prácticas médicas en términos de selección de quimiotipos y régimen de dosificación para maximizar la eficacia terapéutica y la tolerabilidad. Hasta donde sabemos, este estudio representa la primera investigación clínica del uso de cannabis medicinal para el dolor crónico en una cohorte de pacientes colombianos. Sin embargo, considerando la alta incidencia de los fenotipos de dolor descritos en nuestro estudio, los hallazgos parecen ser generalizables en otras poblaciones de pacientes. De hecho, nuestros resultados están bien alineados con los encontrados en poblaciones clínicas similares por grupos de investigación que trabajan en jurisdicciones internacionales con programas de acceso al cannabis medicinal de larga data como Israel o Canadá.

5.1 Conflicto de intereses

Este estudio ha recibido financiación de la clínica ILANS-Zerenia y Khiron Life Sciences Corp, que tuvieron la siguiente participación en el estudio: GM-S, AM, PH, JWK, JRL y JP son empleados de Khiron Life Sciences, un fabricante autorizado de cannabis que proporcionó las formulaciones magistrales a base de cannabis utilizadas en este estudio. FOM es un investigador independiente contratado como consultor por ILANS-Zerenia Clinic. Todos los autores declaran no tener otros conflictos de intereses. Ningún otro personal o directivo de Khiron Life Sciences Corp. participó en el diseño del estudio, la recopilación, el análisis, la interpretación de los datos, la redacción de este artículo o la decisión de presentarlo para su publicación.

5.2 Contribuciones de los autores

GM-S, FOM y PH conceptualizaron el estudio y diseñaron el protocolo experimental. JRL y JP se encargaron de generar los datos clínicos. Los datos fueron analizados y procesados por AM, GM-S y FOM. OA-O proporcionó el análisis de las inflorescencias de cannabis. GM-S redactó el manuscrito con la ayuda de PH, AM, MRDB y JK. Todos los autores aceptan ser responsables del contenido del trabajo.

5.3 Financiación

La investigación fue financiada por la clínica ILANS-Zerenia y Khiron Life Sciences Corp.

5.4 Agradecimientos

Los autores agradecen profundamente a Sofía Antonopoulou y Annie Velásquez por su ayuda en la edición de las figuras, y a Camilo Flórez en el manejo de los datos. También se agradece el apoyo del equipo de cannabis medicinal de la clínica ILANS-Zerenia y del departamento de producción de Khiron Life Sciences Colombia.

5.5 Declaración de disponibilidad de datos

Los datos brutos que apoyan las conclusiones de este artículo serán puestos a disposición

por los autores, sin ninguna reserva indebida.

5.6 Declaración ética

El protocolo del estudio con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el Comité Científico Institucional y el Comité de Ética en Investigación de la Universidad El Bosque. De acuerdo con la legislación nacional y los requisitos institucionales, para realizar este estudio no se requirió el consentimiento informado por escrito para la participación.

REFERENCIAS

- Adams, R. *et al.* (1940). Conversión del cannabidiol en un producto con actividad marihuana. Una reacción tipo para la síntesis de sustancias análogas. Conversion of cannabidiol to cannabinol, *Journal of the American Chemical Society*, 62(8), pp. 2245-2246. doi: 10.1021/JA01865A508.
- Adams, R. y Hunt, M. (1940) Structure of Cannabidiol, a Product Isolated from the Marihuana Extract of Minnesota Wild Hemp. I', *Journal of the American Chemical Society*, 62(1), pp. 196-200. doi: 10.1021/JA01858A058.
- Amin, M. R. y Ali, D. W. (2019) "Pharmacology of Medical Cannabis", *Advances in experimental medicine and biology*, 1162, pp. 151-165. doi: 10.1007/978-3-030-21737-2_8.
- Arias, S. *et al.* (2021). Clinical Evidence of Magistral Preparations Based on Medicinal Cannabis", *Pharmaceuticals (Basilea, Suiza)*, 14(2), pp. 1-13. doi: 10.3390/ph14020078.
- Aviram, J. *et al.* (2021). Sex differences in medical cannabis-related adverse effects", *Pain*, Publish Ah(00). doi: 10.1097/j.pain.0000000000002463.
- Baron, E. P. (2015). Revisión exhaustiva de la marihuana medicinal, los cannabinoides y las implicaciones terapéuticas en la medicina y el dolor de cabeza: What a long strange trip it's been...', *Headache*, 55(6), pp. 885-916. doi: 10.1111/head.12570.
- Bhaskar, A. *et al.* (2021). Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process, *Journal of cannabis research*, 3(1). doi: 10.1186/S42238-021-00073-1.
- Boehnke, K. F. *et al.* (2019). Qualifying Conditions Of Medical Cannabis License Holders In The United States, 38(2), pp. 295-302. doi: 10.1377/HLTHAFF.2018.05266.
- Boehnke, K. F. y Clauw, D. J. (2019). Comentario breve: Cannabinoid dosing for chronic pain management, *Annals of Internal Medicine*, 170(2), p. 118. doi: 10.7326/M18-2972.
- Bonn-Miller, M. O. *et al.* (2017). Labeling Accuracy of Cannabidiol Extracts Sold Online, *JAMA*, 318(17), pp. 1708-1709. doi: 10.1001/JAMA.2017.11909.
- Cristino, L., Bisogno, T. y Di Marzo, V. (2020). Cannabinoids and the expanded endocannabinoid system in neurological disorders, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research, pp. 9-29. doi: 10.1038/s41582-019-0284-z.
- Gaoni, Y. y Mechoulam, R. (1964). Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish" (Aislamiento, estructura y síntesis parcial de un componente activo del hachís), *Journal of the American Chemical Society*, 86(8), pp. 1646-1647. doi: 10.1021/JA01062A046.
- Gruber, S. A. *et al.* (2021). No pain, all gain? Interim analyses from a longitudinal, observational study examining the impact of medical cannabis treatment on chronic pain and related symptoms, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 29(2), pp. 147-156. doi: 10.1037/PHA0000435.
- Häuser, W. y Fitzcharles, M. A. (2018). The Perils of Overestimating the Efficacy of Cannabis-Based Medicines for Chronic Pain Management, *Pain physician*, 21(1), pp.

- E79-E85. doi: 10.36076/ppj.2018.1.e79.
- Herkenham, M. *et al.* (1990). Cannabinoid receptor localization in brain, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(5), pp. 1932-1936. doi: 10.1073/PNAS.87.5.1932.
- Hill, K. P. y Abrams, D. I. (2021). ¿Un oráculo del cannabis? Delphi method not a substitute for randomized controlled trials of cannabinoids as therapeutics, *Journal of cannabis research*, 3(1), p. 23. doi: 10.1186/s42238-021-00074-0.
- Johnson, J. R. *et al.* (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, *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(2), pp. 167-179. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.06.008.
- Joshi, N. y Onaivi, E. S. (2019). Componentes del sistema endocannabinoide: Overview and Tissue Distribution, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1162, pp. 1-12. doi: 10.1007/978-3-030-21737-2_1.
- Klinger, R. *et al.* (2014). Placebo analgesia: aplicaciones clínicas, *Pain*, 155(6), pp. 1055-1058. doi: 10.1016/J.PAIN.2013.12.007.
- Köstenberger, M. *et al.* (2021). The Role of Cannabis, Cannabidiol and Other Cannabinoids in Chronic Pain. The Perspective of Physicians, *Journal of neuroimmune pharmacology : the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*. doi: 10.1007/S11481-021-10010-X.
- Langford, R. M. *et al.* (2013). A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis, *Journal of neurology*, 260(4), pp. 984-997. doi: 10.1007/S00415-012-6739-4.
- MacCallum, C. A. y Russo, E. B. (2018). Consideraciones prácticas en la administración y dosificación del cannabis medicinal, *European Journal of Internal Medicine*. Elsevier B.V., pp. 12-19. doi: 10.1016/j.ejim.2018.01.004.
- McLean, C. P. *et al.* (2011). Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness, *Journal of psychiatric research*, 45(8), pp. 1027-1035. doi: 10.1016/J.JPSYCHIRES.2011.03.006.
- Mechoulam, R. y Shvo, Y. (1963). Hashish. I. The structure of cannabidiol, *Tetrahedron*, 19(12), pp. 2073-2078. doi: 10.1016/0040-4020(63)85022-X.
- Mlost, J., Bryk, M. y Starowicz, K. (2020). Cannabidiol for Pain Treatment: Focus on Pharmacology and Mechanism of Action, *International journal of molecular sciences*, 21(22), pp. 1-22. doi: 10.3390/IJMS21228870.
- Mücke, M. *et al.* (2018). Medicamentos basados en el cannabis para el dolor neuropático crónico en adultos, *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*. John Wiley and Sons Ltd. doi: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
- O'Connor, C. M. y Ring, D. (2019). Correlación de la evaluación numérica única (SANE) con otras medidas de resultados informadas por los pacientes (PROM), *The archives of bone and joint surgery*, 7(4), pp. 303-306. doi: 10.22038/abjs.2018.33884.1888.
- Pisanti, S. y Bifulco, M. (2017). Modern History of Medical Cannabis: From Widespread Use to Prohibitionism and Back, *Trends in pharmacological sciences*, 38(3), pp. 195-198. doi: 10.1016/J.TIPS.2016.12.002.
- Russo, E. B. (2007). History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet, *Chemistry and Biodiversity*, 4(8), pp. 1614-1648. doi: 10.1002/CBDV.200790144/ABSTRACT.
- Sainsbury, B. *et al.* (2021). Eficacia de los medicamentos basados en el cannabis en comparación con el placebo para el tratamiento del dolor neuropático crónico: una revisión sistemática con metanálisis, *Journal of dental anesthesia and pain medicine*,

- 21(6), p. 479. doi: 10.17245/JDAPM.2021.21.6.479.
- Schimrigk, S. *et al.* (2017). Dronabinol Is a Safe Long-Term Option for Neuropathic Pain Patients, *European Neurology*, 78(5-6), pp. 320-329. doi: 10.1159/000481089.
- Spinella, T. C. *et al.* (2021). Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study, *Psychopharmacology*, 238(7), pp. 1965-1977. doi: 10.1007/s00213-021-05823-w.
- Stockings, E. *et al.* (2018). Cannabis y cannabinoides para el tratamiento de personas con condiciones de dolor crónico no canceroso: una revisión sistemática y meta-análisis de estudios controlados y observacionales, *Pain*, 159(10), pp. 1932-1954. doi: 10.1097/J.PAIN.0000000000001293.
- Tumati, S. *et al.* (2021). Medical Cannabis Use Among Older Adults in Canada: Self-Reported Data on Types and Amount Used, and Perceived Effects, *Drugs & aging*. doi: 10.1007/S40266-021-00913-Y.
- Urits, I. *et al.* (2020). Use of cannabidiol (CBD) for the treatment of chronic pain, *Best practice & research. Clinical anaesthesiology*, 34(3), pp. 463-477. doi: 10.1016/J.BPA.2020.06.004.
- De Vita, M. J. *et al.* (2021). The effects of cannabidiol and analgesic expectancies on experimental pain reactivity in healthy adults: A balanced placebo design trial, *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. doi: 10.1037/pha0000465.
- De Vries, M. *et al.* (2014). Dronabinol y dolor crónico: importancia de las consideraciones mecanicistas, *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(11), pp. 1525-1534. doi: 10.1517/14656566.2014.918102.
- Wade, D. T. *et al.* (2004). ¿Tienen los extractos medicinales a base de cannabis efectos generales o específicos sobre los síntomas de la esclerosis múltiple? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients, *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 10(4), pp. 434-441. doi: 10.1191/1352458504MS1082OA.
- Whiting, P. F. *et al.* (2015). Cannabinoids for medical use: A systematic review and meta-analysis, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association, pp. 2456-2473. doi: 10.1001/jama.2015.6358.
- Woodhams, S. G. *et al.* (2017). The cannabinoid system and pain (El sistema cannabinoide y el dolor), *Neuropharmacology*, 124, pp. 105-120. doi: 10.1016/J.NEUROPHARM.2017.06.015.
- Zuardi, A. W. *et al.* (1982). Action of cannabidiol on the anxiety and other effects produced by delta 9-THC in normal subjects, *Psychopharmacology*, 76(3), pp. 245-250. doi: 10.1007/BF00432554.
- Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C. y Crippa, J. A. S. (2012). Interacción entre el cannabidiol (CBD) y el $\Delta(9)$ -tetrahidrocannabinol (THC): influencia del intervalo de administración y de la proporción de dosis entre los cannabinoides, *Psychopharmacology*, 219(1), pp. 247-249. doi: 10.1007/S00213-011-2495-X.

Avances del sector de cannabis medicinal en Canadá: Enseñanzas para Latinoamérica

Paola Cubillos, M.D, N.D¹

¹ *Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia*
Knowde Group, Toronto, Canadá

Resumen: Canadá ha sido uno de los países pioneros en la regulación del cannabis con fines médicos, con una historia de otorgar autorizaciones para uso de cannabis con fines terapéuticos desde el 2001, y culminando en la regulación del cannabis de uso adulto en el 2018, cuando se convirtió en el primer país G7 en regular esta sustancia psicoactiva con propósitos no-medicinales. El panorama para el sector del cannabis medicinal cambió drásticamente desde ese momento, a pesar de los grandes potenciales que se anticiparon para el uso clínico de los cannabinoides. La diversión de recursos, la salida de pacientes del mercado medicinal, las dificultades regulatorias, la falta de inversión en investigación clínica rigurosa y de proyectos educativos para profesionales de la salud independientes obstaculizan los avances de esta área de la medicina. Dado que la discusión del cannabis de usos no-médicos en muchos países latinoamericanos es lejana, a excepción de México y Uruguay, la región puede aprovechar este enfoque médico y científico para centrar sus esfuerzos en suplir las necesidades del mercado regional, y contribuir al alivio de las necesidades médicas desatendidas de millones en la región. Este trabajo explora el estado actual del sector del cannabis medicinal en Canadá, las percepciones al respecto de stakeholders claves, como pacientes, clínicos e investigadores, el estado de la investigación en este país, y da unas recomendaciones para que Latinoamérica solidifique el liderazgo en esta industria.

Palabras claves: Cannabis Medicinal, Cannabinoides, Investigación Clínica, Sustancias Psicoactivas, Regulación.

INTRODUCCIÓN

Durante un gobierno conservador, el líder del partido liberal canadiense, Justin Trudeau, decidió iniciar el camino para recobrar el liderazgo de su partido en el gobierno federal en el 2013, cuando le prometió a la ciudadanía canadiense que legalizaría el cannabis para uso adulto, con tres fines específicos: eliminar el mercado negro, proteger la salud de los jóvenes y adolescentes, y garantizar a los adultos canadienses un suministro de cannabis seguro y de calidad. Esta conversación nacional alrededor de la regulación del cannabis de uso adulto ocurría mientras cada vez más se fortalecía el sector del cannabis medicinal a nivel federal. En el 2013 se establecieron las primeras regulaciones de marihuana con fines médicos (MMPR, por sus siglas en inglés), mediante las cuales empezó la constitución de una industria naciente que principalmente suplió flor seca para inhalación.

En el 2016, el marco regulatorio se fortaleció aún más, convirtiéndose en un mercado con mayor diversidad de productos, concentraciones de cannabinoides, y una gran diversidad de compañías, bajo el esquema de las Regulaciones del Cannabis con Fines Médicos (ACMPR por sus siglas en inglés). Bajo este esquema surgieron las clínicas de cannabis, aumentó rápidamente el número de pacientes tratados con cannabis medicinal, se crearon sociedades científicas y redes de investigación, todo con el propósito de aumentar el acceso a los pacientes a los derivados cannabinoides y de acelerar la generación de conocimiento. El sector de cannabis medicinal en este país norteamericano se desarrollaba en el trasfondo de discusiones

a diferentes niveles del gobierno federal y provinciales sobre las reglas establecidas para la regulación del cannabis del uso adulto, el cual entraría en vigencia en octubre de 2018.

Después de 2 años de conversaciones y procesos consultivos, desde la elección de Justin Trudeau como primer ministro del país, el Acto de Cannabis, o Cannabis Act, entró en vigencia en octubre 17, 2018. En ese preciso momento, el aparato gubernamental, así como la industria en general, volcó la gran mayoría de sus esfuerzos a asegurar el éxito de esta arriesgada iniciativa de salud pública para acabar con décadas de prohibicionismo del cannabis y dar una inyección de recursos al erario. Y, desafortunadamente, este cambio de enfoque trajo consigo una desaceleración en los avances del cannabis como herramienta terapéutica, dejando de un lado la imperiosa necesidad de crear canales de acceso adecuados para los pacientes, de llenar los múltiples vacíos en la evidencia científica, y de educar a miles de médicos y profesionales de la salud alrededor de toda la nación sobre los efectos clínicos y aspectos de seguridad de los cannabinoides en la práctica clínica.

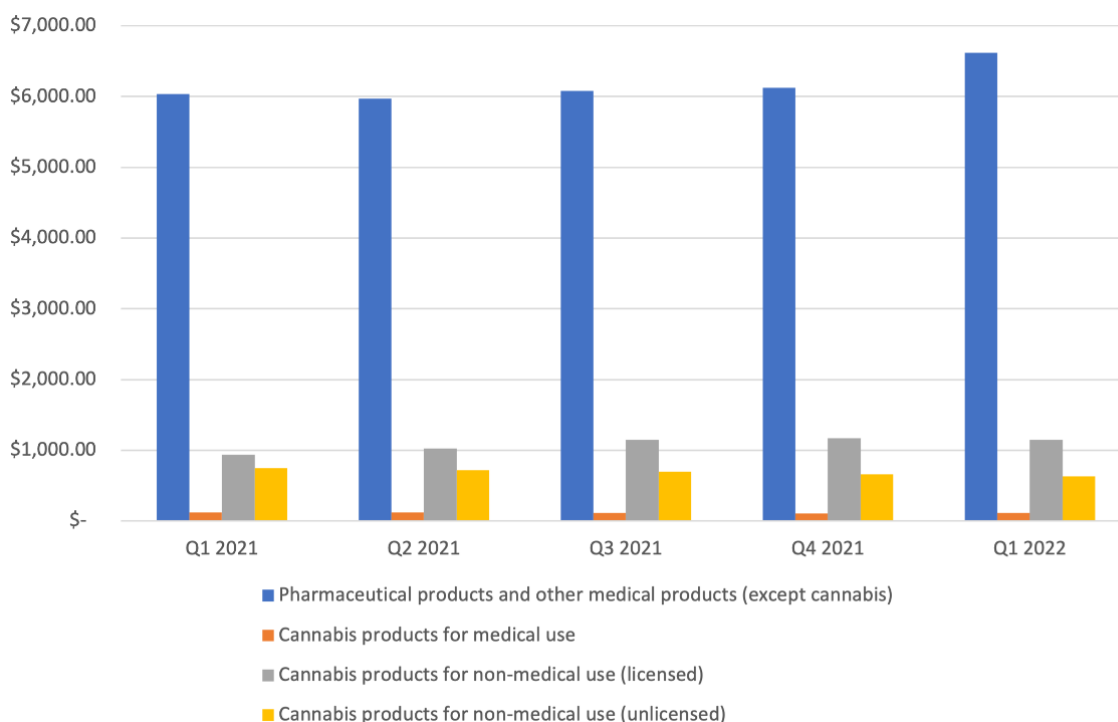
Es importante, entonces, conocer cuáles son las dinámicas del sector del cannabis medicinal en Canadá, un país que de cierta manera ha marcado la pauta para otros en Latinoamérica, y así entender sus aciertos y desaciertos a la hora de satisfacer las necesidades de los pacientes que se beneficiaría de los cannabinoides como parte de sus planes terapéuticos. Este documento recopila cifras sobre el estado actual del sector del cannabis medicinal canadiense post-legalización del cannabis de uso adulto, describe los factores que han influido en la transición de un mercado con fines médicos hacia uno con fines no-médicos, así como las percepciones de los pacientes, investigadores, médicos, y concluye dando unas recomendaciones para afianzar el sector a nivel regional en Latinoamérica.

1.1 Estado actual del sector del cannabis medicinal canadiense post- legalización del cannabis de uso adulto

Muchos análisis sobre el avance de la industria del cannabis en Canadá se han llevado a cabo, mediante la obtención de datos que recopila el gobierno canadiense para medir diferentes aspectos de la regulación. Los datos comparativos de *Statistics Canada* que muestran tendencias del gasto en cannabis, tanto medicinal como no medicinal, revelan un claro aumento del gasto en cannabis no-médico, mientras hay una paulatina disminución del gasto en cannabis de uso médico. El gasto en productos médicos alcanzó los niveles más bajos en 5 años en la primera mitad del 2021, llegando a 121 M de ventas en el primer cuarto del año, después de alcanzar sus niveles más altos en el último trimestre de 2017 en 161 millones de dólares canadienses (Lamers, 2021)

El gasto de consumo comparativo por los hogares canadienses entre diferentes categorías de productos también da un marco de referencia para entender el comportamiento del mercado de cannabis medicinal vs. otros productos farmacéuticos, y el cannabis no-médico. El hub de estadísticas canadienses revela, en su último reporte del comportamiento del mercado en el primer trimestre de 2022, que los hogares canadienses gastaron alrededor de 6 mil dólares canadienses cada trimestre desde el 2021 en productos farmacéuticos, mientras que el gasto en cannabis medicinal fue, en promedio, entre CAD\$100 y CAD\$120 dólares. El gasto trimestral en cannabis de uso no-médico ha crecido lentamente, bordeando los CAD\$1000 en el primer trimestre de 2022. (Government of Canada & Canada, 2022). Como se observa en el gráfico, el gasto en cannabis medicinal es mínimo en comparación a lo que los hogares canadienses invierten en productos farmacéuticos, indicando una falta de penetración de los primeros en los planes de tratamientos de los canadienses.

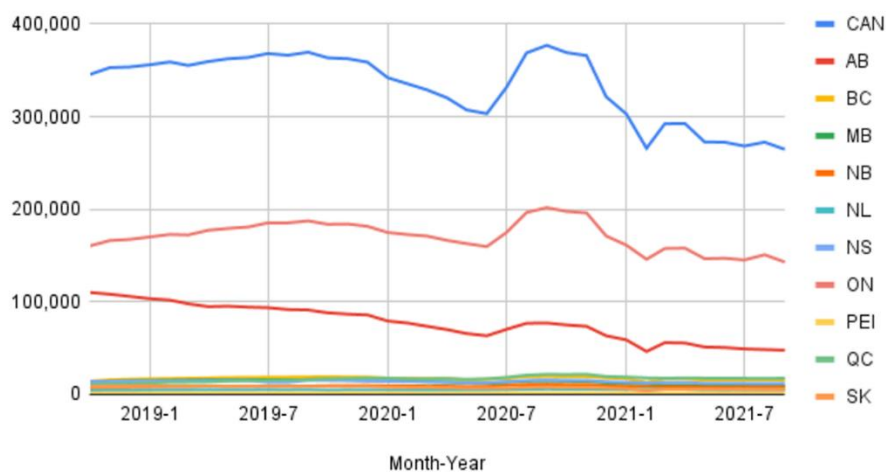
Figura 1. Gasto de consumo final de los hogares trimestral (x1.000.000), Canadá.



Elaboración propia. Fuente (Government of Canada & Canada, 2022)

Importantes cantidades de recursos se han destinado en Canadá para la construcción de un sistema robusto de información que pueda reflejar el impacto de la regulación y hacer seguimiento a las tendencias en el tiempo. El gobierno federal mantiene un registro del número de pacientes que han recibido autorizaciones para adquirir cannabis medicinal de los productores licenciados en el país, y estas cifras también demuestran cambios importantes. El número de pacientes registrados ha fluctuado entre 350 mil y 270 mil en 2019 y 2021, con una tendencia hacia la disminución marcada desde enero de 2021. Ontario, la provincia más populosa y donde se ubican la mayoría de las clínicas de cannabis, registró alrededor de 150 mil pacientes en septiembre de 2021, y el segundo lugar lo ocupa Alberta, con 40 mil pacientes registrados en septiembre 2021 (Health Canada, 2020)

Figura 2. Datos sobre las inscripciones de clientes médicos



Datos de registro de número de clientes médicos. Elaboración propia. Fuente: (Health Canada, 2020)

Para medir el impacto de la regulación a nivel poblacional, el gobierno canadiense realiza encuestas periódicamente con el fin de entender los patrones de uso de los productos de cannabis, tanto médico como no médico, razones para uso, percepciones y conductas de riesgo. La última versión del Canadian Cannabis Survey, 2021, reveló que el 14% de los canadienses mayores de 16 años encuestados indicaron que usaban cannabis con fines médicos, con estimaciones entre las provincias que varían entre un 7% y un 19%. Solo el 3% de los canadienses mayores de 16 años, o un 22% de aquellos que declararon usar el cannabis con fines médicos, reportaron acceder al cannabis mediante el uso del documento médico - autorización para adquirir cannabis firmada por un médico; el 78% carecía de tal documento (Health Canada, 2020, 2021).

Los canadienses que respondieron esta encuesta también reportaron el tipo de productos de cannabis con fines médicos utilizados: 50% usó flor seca, 49% aceites de uso oral, 31% productos comestibles, 20% ungüentos, y 18% vaporizadores de aceite - un aumento de 14% en el 2020. Interesantemente, los usuarios médicos entre 20 a 24 años (69%) tenían una mayor prevalencia de uso de flores secas que aquellos de 25 años o más (48%). Los hombres también tuvieron un mayor porcentaje de uso de flores secas que las mujeres (60% y 43%, respectivamente). Estas tendencias de uso de cannabis en flor seca con fines medicinales por parte de hombres jóvenes son consistentes con las cifras reportadas en Alemania (O'Brien, 2021) y Australia (MacPhail et al., 2022), donde existe la oferta de flor seca como producto medicinal. Estas tendencias plantean preguntas con respecto a la seguridad de estas prescripciones de productos en su mayoría con altos contenidos de THC para condiciones de salud mental, cuando de la evidencia científica que sustente tal uso es inexistente (Sarris et al., 2020)

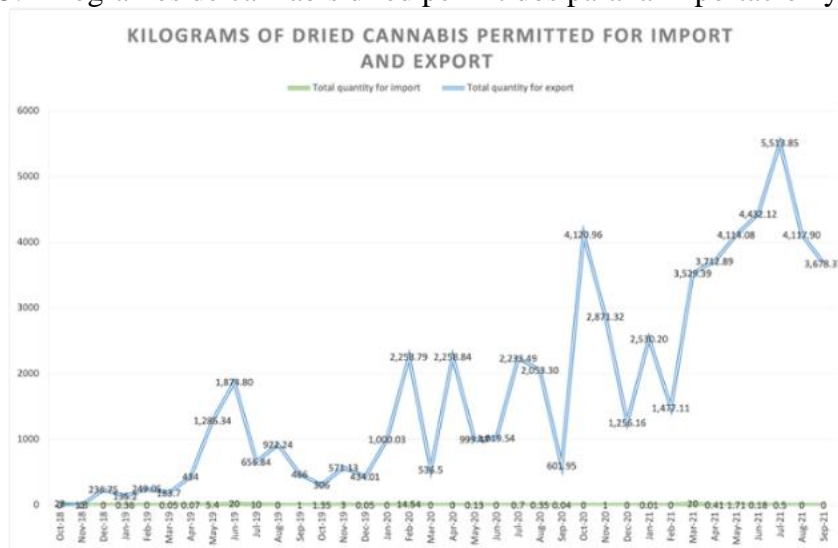
De los resultados del Canadian Cannabis Survey 2021 también vale la pena resaltar que, de los canadienses que reportaron usar cannabis con fines médicos, un 53% lo adquirieron de una tienda legal - una vía de acceso solamente para el cannabis de uso adulto, 38% de un dispensario en línea - nuevamente, vía de acceso no destinada para productos con fines médicos, y 11% de sus amigos. Solo el 21% accedieron a cannabis medicinal mediante la vía de acceso destinada de registro con un productor licenciado directamente. Los datos de esta encuesta también revelan que el 91% de los canadienses que usan cannabis con fines médicos no tienen cobertura de seguro para los productos.

El gobierno canadiense también mantiene un repositorio de información sobre los médicos registrados que han autorizado cannabis con fines médicos a los ciudadanos. Las tendencias indican que el número de médicos registrados con el gobierno federal alcanzó su punto máximo en Julio de 2020, para un total de alrededor 7000 médicos de todo el país, y este número ha ido disminuyendo progresivamente, llegando a un nivel menor de 6000 en septiembre de 2021. (Health Canada, 2020). La mayoría de estos médicos se encuentran en redes de clínicas de cannabis distribuidas por toda la nación, pero que tienen una mayor densidad en las provincias de Ontario y Alberta (Health Canada, 2014). Algunas de estas clínicas hacen parte de esquemas de integración vertical de compañías licenciadas productoras, y han despertado algunas discusiones de orden ético y de conflictos de interés en los medios de comunicación canadienses (Israel, 2017) (Blackwell, 2019).

A pesar de que el uso del cannabis con fines médicos localmente en Canadá está mostrando un decrecimiento, las exportaciones del flor seca y aceites derivados de cannabis a otros países con fines médicos están mostrando aumentos progresivos y consistentes. Por ejemplo, Canadá autorizó 230 kg de flor seca para exportación en diciembre 2018, y esta cifra llegó a 5513 kg

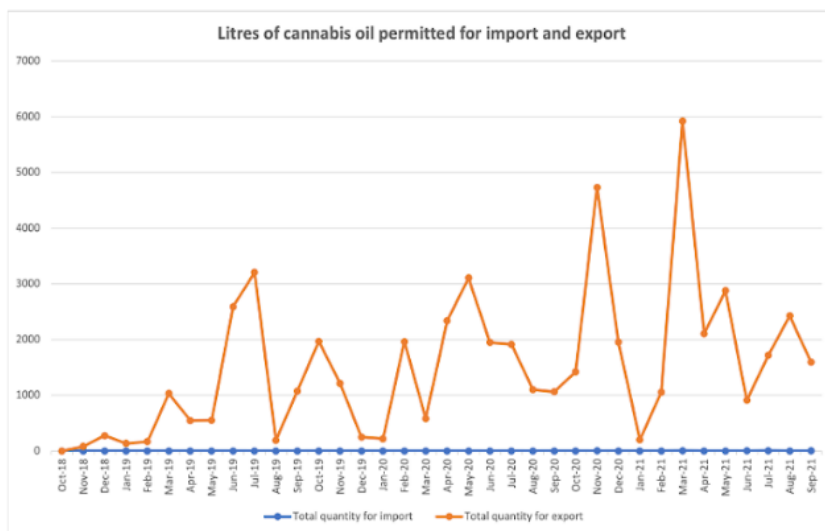
en julio de 2021. Así mismo, los litros de aceite permitidos para la exportación pasaron de alrededor de 250 en diciembre 2018 a 6000 lt en marzo de 2021 (Health Canada, 2020).

Figura 3. Kilogramos de cannabis dried permitidos para la importación y la exportación



Elaboración propia. Fuente (Health Canada, 2020)

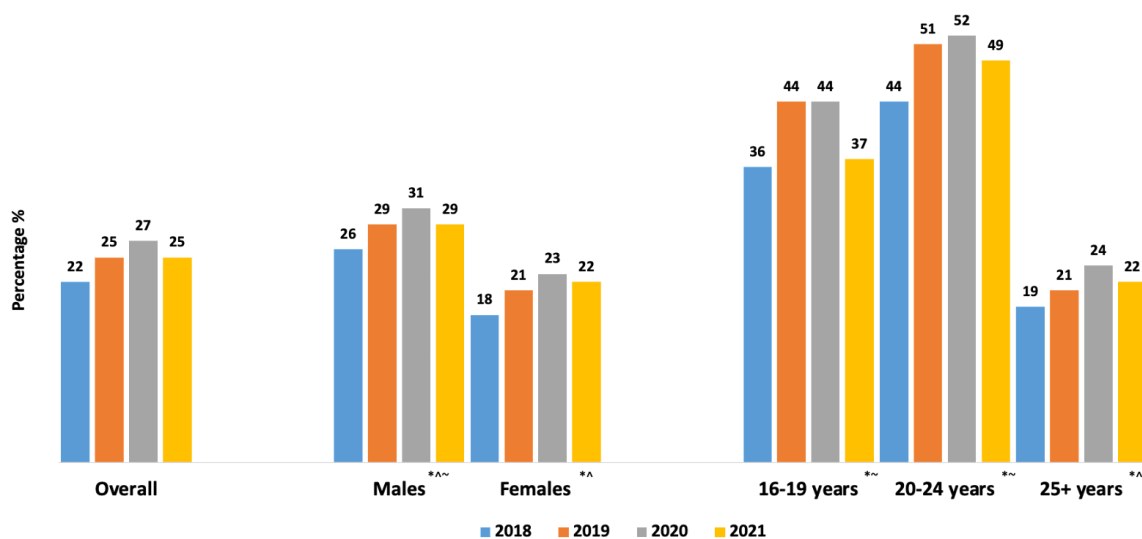
Figura 4. Litros de aceite de cannabis permitidos para la importación y exportación



Elaboración propia. Fuente (Health Canada, 2020)

Aunque este reporte se enfoca en el uso medicinal del cannabis y sus derivados, vale la pena tener en cuenta algunas estadísticas que hablan del comportamiento del uso adulto desde su regulación en el 2018. Estos son datos de la Encuesta Canadiense de Cannabis con la población canadiense en general. Datos consecutivos del *Canadian Cannabis Survey* muestran un aumento en el uso del año anterior entre 2018 del 22 % al 27 % en 2020, y un descenso al 25 % en 2021. También se observan aumentos en el consumo de cannabis en todos los grupos de sexo y edad desde 2018. El mayor consumo de cannabis se observa entre los hombres y los jóvenes/adultos jóvenes.

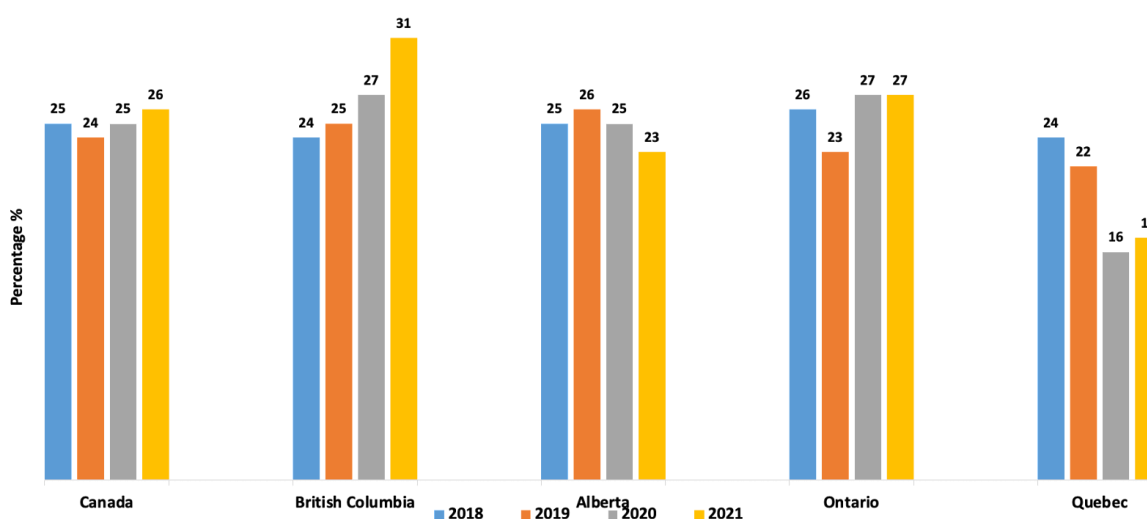
Figura 5. Estadísticas de comportamiento



Elaboración propia. Fuente (*Data Blog*, n.d.-a)

Desde el punto de vista de la salud pública, y un dato que indicaría un potencial uso problemático, por encima de consumo en el último año, es importante tener en cuenta las tendencias de uso diario o casi diario. En este respecto, las estadísticas canadienses revelan que no hubo cambios en el consumo diario de cannabis en general en Canadá desde 2018, pero cuando se analizan los datos provinciales, en British Columbia (BC) el consumo de cannabis aumentó del 24 % en 2018 al 31 % en 2021. Las tasas de consumo diario en Alberta y Ontario se mantuvieron estables entre 2018 y 2021. Por el contrario, el consumo diario de cannabis en Quebec disminuyó de 24% en 2018 a 17% en 2021.

Figura 6. Datos provinciales.



Elaboración propia. Fuente (*Data Blog*, n.d.-b)

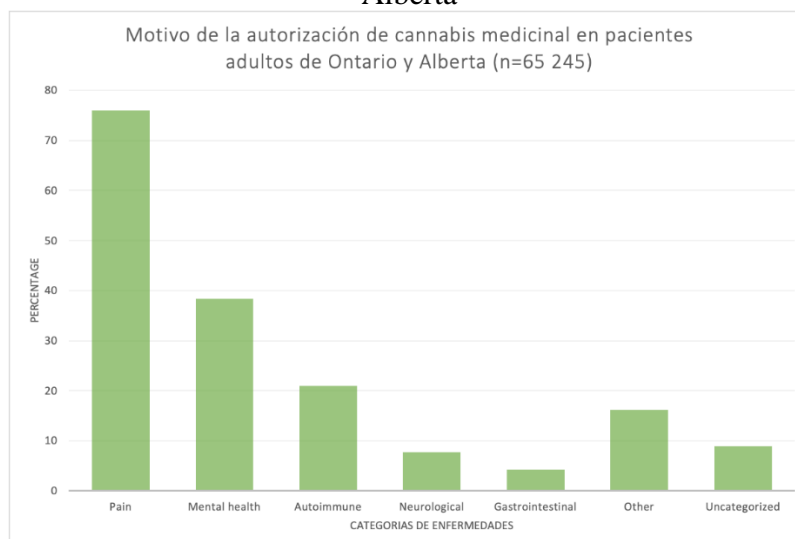
1.2 Patrones de uso de cannabis medicinal en Canadá

Varios esfuerzos académicos por estimar la prevalencia del uso del cannabis medicinal en Canadá se han llevado a cabo a través de los años. Datos del El Estudio Internacional de Políticas de Cannabis (ICPS) realizado en todo Canadá en 2018 mostró que, de 10057

canadienses adultos encuestados, 22.4% reportaron usar cannabis con fines médicos, y las condiciones físicas para las que más se reportó uso de cannabis fueron dolor (53%), problemas de sueño (46%), dolores de cabeza/migraña (35%), falta de apetito (22%). Con respecto a las condiciones de salud mental, las personas que auto-informaron uso de cannabis con fines médicos reportaron uso para ansiedad (52%), depresión (40%), TEPT o trauma (17%), entre otros (Leung et al., 2022). Como se discutió anteriormente, causa preocupación que los canadienses estén buscando usar cannabis con fines de tratar sus condiciones de salud mental, en particular teniendo en cuenta que existe más evidencia de daño que de beneficio con el uso de cannabis en el contexto de patologías psiquiátricas (Mammen et al., 2018)

Análisis de registros de clínicas de cannabis en Ontario y en Alberta muestran patrones de uso de cannabis medicinal similares. Entre los motivos para la autorización de cannabis medicinal en pacientes en estas dos provincias (65245 autorizaciones en total entre 2014 y 2019), 75% de ellas se otorgaron para el manejo de dolor, y casi un 50% para el manejo de salud mental (Lee et al., 2021).

Figura 7. Motivos de autorización de cannabis medicinal en pacientes adultos de Ontario y Alberta



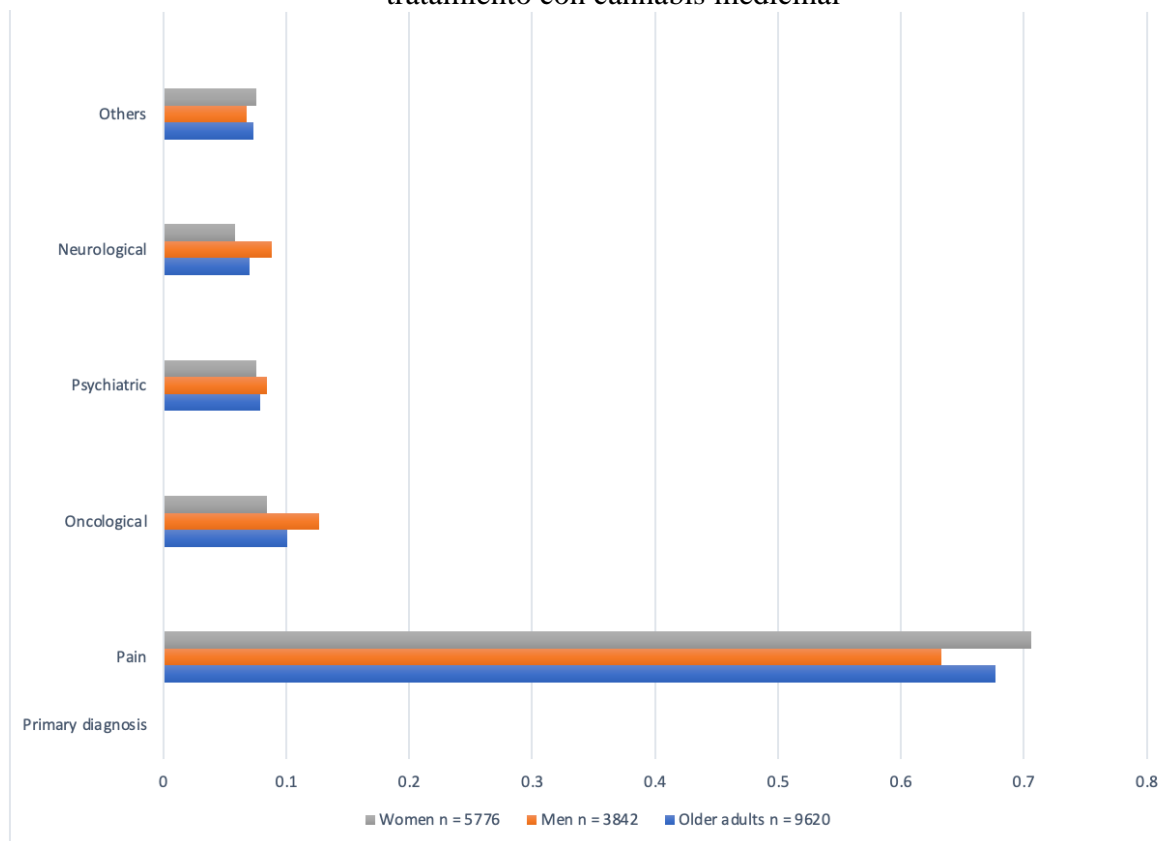
Elaboración propia. Fuente (Lee et al., 2021)

Datos de misma cohorte retrospectiva mostraron que los métodos de uso más empleados por los pacientes eran la ingestión (64.9%), fumar la flor seca (50.60%), y el vapeo (46%). Este mismo estudio concluye que los médicos canadienses autorizan el cannabis medicinal para una amplia gama de condiciones clínicas, y una proporción importante carecen de evidencia científica de buena calidad para justificar su utilización, o seguridad a largo plazo (Lee et al., 2021)

El uso de cannabis con fines médicos es cada vez más común entre adultos mayores. Datos recopilados entre octubre de 2014 y octubre de 2020 de 9766 usuarios adultos mayores que consultaban la red de clínicas de cannabis medicinal en toda Canadá revelaron que la indicación primaria más común por la que se solicitó cannabis medicinal fue el dolor (67,7%), el que era más común en mujeres, El aceite de cannabis fue usado por el 81,0 % de los adultos mayores, entre los cuales el 83,6 % había usado composiciones que contenían solo o en su mayoría cannabidiol (CBD). Los efectos adversos informados por los adultos mayores en la visita de seguimiento incluyeron sequedad de boca (12,8 %), somnolencia (8,6%) y mareos (4,0 %). La mayoría de los adultos mayores informaron mejoras en el dolor (72,7 % en comparación con el empeoramiento o ningún cambio), en el sueño (64,5 %) y en el estado de ánimo (52,8 %). El

35,6% reportó uso de dosis reducidas de opioides y el 19,9% de dosis reducidas de benzodiazepinas (Tumati et al., 2022)

Figura 8. Diagnósticos primarios por los que adultos mayores canadienses buscaron tratamiento con cannabis medicinal



Elaboración propia. Fuente (Tumati et al., 2022)

1.3 Percepciones y experiencias de los pacientes canadiense frente al cannabis medicinal y a las vías de acceso

Tal y como sucede en Latinoamérica, los pacientes que desean usar cannabis medicinal enfrentan una serie de retos y barreras para su acceso. La organización Medical Cannabis Canada, que hace abogacía en nombre de pacientes para mejorar acceso a las medicinas basadas en cannabinoides, ha realizado una serie de encuestas para determinar las barreras que experimentan los pacientes, y formular soluciones frente a las mismas. En el Medical Cannabis Patient Survey – Medical Cannabis Canada de 2020, pacientes canadienses encuestados reportaron que las razones principales para usar cannabis con fines médicos eran trastorno de sueño (61%), estrés general (51%), dolor crónico (50%), sentimientos de depresión (38%), y las condiciones clínicas incluyen trastornos de ansiedad (45%), depresión (39%), insomnio (37%), artritis (25%). (MCP Survey – Medical Cannabis Canada – Canabis Médicale Canada, n.d.-a)

Esta misma encuesta encontró que solo un poco más de $\frac{1}{3}$ de los pacientes accedió al cannabis medicinal mediante un documento médico, mientras que el 50% nunca había obtenido tal documento para acceder al cannabis medicinal por las vías establecidas. Aquellos pacientes que obtuvieron un documento médico reportan más puntos de contacto con los profesionales de la salud, y obtienen información sobre el cannabis medicinal del médico en una clínica de cannabis (49%), del médico en su clínica convencional (43%), sitios web (38%), educador de

pacientes (29%), al contrario de los pacientes que no tienen un documento médico que los autorice a comprar cannabis de fuentes legales, quienes en una proporción importante (58%) buscan información sobre el cannabis medicinal de sitios web, amigos y familiares (51%), y empleados en dispensarios (36%); el buscar información de fuentes no validadas sobre el cannabis medicinal podría representar riesgos para los pacientes que no hacen uso de un documento médico.

Tabla 1. Los pacientes que respondieron esta encuesta identificaron varias barreras en el sistema médico para acceder al cannabis

Barreras identificadas por los pacientes para acceder al cannabis en el sistema médico, e impacto de tales barreras

Se considera que el costo es una de las mayores barreras para acceder al cannabis con fines médicos, y se informó que es la razón principal por la que los pacientes cambian de fuente.

A pesar de que más del 40% utiliza precios compasivos de vendedores médicos con licencia, aquellos que han tenido un documento médico informaron gastar alrededor de \$160 al mes de su bolsillo en su tratamiento, un 34% más que aquellos que nunca han tenido un documento médico.

Las tiendas recreativas legales y el acceso directo de vendedores con licencia a través del sistema médico se consideran las menos asequibles.

El 83% dice que siente estigma en el sistema médico con respecto al consumo de cannabis, y el 57% dice que le resulta difícil encontrar un profesional de la salud con quien hablar sobre su consumo de cannabis medicinal.

El 60% dice que siente que tiene que acceder al cannabis medicinal desde el mercado no-regulado porque el sistema regulado plantea demasiados desafíos (costo, autorización, navegación por la estructura).

El 72% de los pacientes de cannabis medicinal dicen que el consumo de cannabis medicinal ha disminuido la dependencia de medicamentos convencionales. 1 de cada 4 informó una disminución de la dependencia de los analgésicos opioides, pero el 36% de estos pacientes informan que las barreras para acceder al cannabis los llevaron a regresar a estos medicamentos.

Entre aquellos que no tienen un documento médico, 2/3 también dicen que no lo tienen porque el sistema de cannabis medicinal parece poco claro, y números similares dicen que, si eligieran acceder a través del sistema médico, aumentaría los costos de su cannabis medicinal.

Por último, esta encuesta realizada por Medical Cannabis Canada revela que la mayoría de los pacientes estaría de acuerdo con reformas en las regulaciones del cannabis de uso médico con fines de mejorar el acceso, como eliminación de impuestos especiales e impuestos provinciales (92% de acuerdo con esta propuesta), que las farmacias puedan dispensar el cannabis medicinal (90% de acuerdo con este cambio), que los químicos farmacéuticos y regentes de farmacia puedan proporcionar información y guía sobre el uso del cannabis y sus riesgos (92% en acuerdo con este cambio) (MCP Survey – Medical Cannabis Canada – Cannabis Médicale Canada, n.d.-b)

Las experiencias y percepciones de padres de niños canadienses que necesitan cannabis

medicinal para el tratamiento de sus condiciones clínicas que no han respondido a otros tratamientos convencionales, como autismo y epilepsia de difícil control, también se han analizado en trabajos académicos. En un estudio cualitativo sobre las barreras en el acceso al cannabis medicinal para los niños con epilepsia fármaco-resistente, se recopiló en un trabajo de la Universidad de Ottawa (Elliott et al., 2020). Las percepciones de los padres fueron variadas, y trataron varios temas desde la renuencia de los profesionales de la salud, estigma, no ser tomados en serio, costos, dificultades en un acceso consistente, entre otros. Los padres de familia encontraron una gran diferencia entre la disponibilidad de productos antes y después de la legalización del cannabis de uso adulto en este país.

Tabla 2. Estas citas representan los desafíos encontrados por los padres (Elliott et al., 2020)

<p>"Cualquier discusión, cualquier pregunta que tuviéramos... no fueron respondidos muy bien. No había 'Bueno, realmente no sabemos mucho al respecto, pero averigüémoslo juntos'. No hubo mucho apoyo o aliento de esa manera, así que tuvimos que hacerlo nosotros mismos"</p>	<p>“Dije: 'Bueno, ¿qué pasa con el cannabis? ¿Este es el punto para probar el cannabis?'... ella dijo: 'Está bien, tal vez'. Pero no hizo la remisión. [risas] Y es como, '¿Qué quieres decir?' Y ella dice: 'Bueno, puedes hacerlo, pero no voy a completar la referencia'. Tienes que ir a tu médico de familia'. Acudimos al médico de familia, quien dijo: 'No firmaré la remisión, porque el potencial de lesión cerebral si tienes menos de 25 años y tomas cannabis es demasiado alto'... Así que volvimos a neurología y dije: 'Mira, esto es lo que queremos hacer. Nuestro médico de cabecera no firmará el papeleo, necesito que lo hagas tú'... Dije, 'todo lo que tienes que hacer es enviar ese papeleo al local de cannabis. Eso es lo que necesitan, solo envíalo...' y finalmente accedió”.</p>	<p>Para la mayoría de los padres, la resistencia de los proveedores de atención médica del niño no los disuadió de seguir con el cannabis como tratamiento; en cambio, tales reacciones llevaron a los padres a buscar la autorización de otros proveedores o de las clínicas de cannabis. En algunos casos, las reacciones negativas llevaron a los padres a no revelar el consumo de cannabis al neurólogo de sus hijos</p>
<p>"Para [el neurólogo] el cannabis ha sido el enemigo... Ella no sabe que hemos reiniciado nuestro viaje. Nuestra última reunión con [el neurólogo] fue en agosto y comenzamos a finales de septiembre de este año. Así que ella no sabe que</p>	<p>Para la mayoría de los padres, el cannabis medicinal no se consideraba un tratamiento aceptable para el neurólogo de su hijo, al menos no inicialmente. Algunos padres describieron la reacción de sus neurólogos como "desdeñosa", afirmando que el cannabis medicinal "ciertamente no era</p>	<p>"Varios de nuestros antiguos proveedores acababan de tener cero suministros. Si ha habido retiros o simplemente más demanda que oferta. Había una compañía que había estado manteniendo una cierta cantidad disponible para clientes pediátricos a pesar de que</p>

<p>tenemos un nuevo médico, y no sabe que hemos reiniciado este viaje".</p>	<p>una opción viable en lo que a ellos respecta" "La primera vez que le preguntamos se rió, ella dijo: 'No, no estamos haciendo eso'. Y yo estaba como, 'Está bien, pero ¿y si funciona?' «No, no, absolutamente no".</p>	<p>técnicamente estaban agotados en línea, pero eso finalmente terminó. Así que eso fue estresante para nosotros, porque sabíamos que esto estaba funcionando para [niño] y no queríamos tener que prescindir de él. Así que acumulábamos y almacenábamos todo lo que podíamos, pero hubo momentos en que lo cortamos cerca de los días de no tener suministro".</p>
---	---	--

<p>"Después de la legalización me di cuenta de que los aceites se están agotando, las empresas no están manteniendo su parte del final, ya sabes, para los pacientes medicinales, el stock siempre debe estar disponible. Tenía una receta permanente de 30 gramos al mes, que siempre debe estar disponible con ese LP específico para el aceite sabiendo que es un paciente pediátrico".</p>	<p>La mayoría de los participantes consideró que el cannabis medicinal no era asequible y se describió como “costoso”, “extremadamente caro”, “prohibitivo” y “ridículo”. Los padres describieron que gastaban hasta 2000 dólares canadienses por mes de su bolsillo en cannabis medicinal para sus hijos, lo que, para algunas familias, resultó en estrés financiero e incertidumbre.</p>
--	---

1.4 Percepciones y experiencias de los médicos canadienses sobre el cannabis medicinal y el sistema de acceso

Para una completa discusión sobre las barreras identificadas por los profesionales de la salud para la adopción del cannabis como medicina, favor referirse al manuscrito en estas memorias “Barreras Para La Adopción Del Cannabis Como Medicina Percibidas por Profesionales de la Salud y Su Impacto En La Calidad De La Atención De Los Pacientes: Revisión Narrativa De La Literatura”. Varios médicos, investigadores y médicos involucrados con la industria ofrecieron sus experiencias y opiniones para traer perspectivas de diferentes stakeholders. Para los médicos interesados en el cannabis medicinal desde hace varios años, la entrada del cannabis de uso adulto cambió mucho el panorama tanto en el interés que demostraban los pacientes por discutir los riesgos y beneficios del cannabis con sus médicos, como el de los médicos al pensar que, por la amplia disponibilidad de productos en los dispensarios, ya no era su competencia discutir el cannabis con sus pacientes, y perdieron el interés en aprender.

Un síntoma de este desinterés por parte de los médicos y los pacientes es el hecho que existan tantos canadienses usando cannabis con fines médicos, pero solo alrededor de 300 mil de ellos lo obtengan mediante el sistema de autorizaciones médicas establecido por el gobierno. También preocupa el fenómeno de auto-prescripción que pueda estar presentándose, lo que

podría representar riesgo para la salud de las personas y para la salud pública. Este fenómeno de auto-prescripción fué identificado mediante una encuesta reciente a usuarios de cannabis de la provincia de Quebec (Asselin et al., 2022) que incluyó 489 participantes adultos, encontrando que es más probable que las personas que se automedican con cannabis sean jóvenes y usen cannabis para tratar una amplia gama de afecciones. Según este estudio, los motivos informados para la automedicación incluyen la falta de información, así como cuestiones administrativas y médicas. Los patrones de consumo de cannabis fueron muy variables entre los participantes del estudio, y más de la mitad informó el uso de otros medicamentos. De forma preocupante, el estudio encontró que pocos participantes informan sistemáticamente su consumo de cannabis a los profesionales de la salud.

Tal y como indicaron los pacientes, los impuestos también son considerados como una importante barrera al acceso por los médicos expertos en cannabis medicinal. El hecho que no existan suficientes datos clínicos de buena calidad que puedan justificar una cobertura amplia por parte de las aseguradoras, aumentando el gasto de bolsillo para los pacientes (Bains & Mukhdomi, 2022), y obligando a que los médicos deban tener en cuenta la potencial toxicidad financiera al momento de autorizar productos de cannabis medicinal. Y así como lo refirieron los pacientes, los médicos también consideran que productos en el mercado de uso adulto, de características similares a los que los pacientes utilizarían, podrían ser menos costosos.

Con el cambio de enfoque de la industria, también se disminuyeron considerablemente los esfuerzos de educar a médicos sobre los potenciales y riesgos del cannabis medicinal. De la misma manera, la industria decidió volcar sus esfuerzos en comercialización de productos para el mercado de uso adulto, aumentar su capacidad productiva y de mercadeo para capturar un segmento del mercado, dejando rezagada la necesidad y voluntad de invertir en investigación. Esto, aunado a las barreras regulatorias que existen para poder hacer investigación clínica con productos que no cumplen las buenas prácticas de manufactura, pero cuya comercialización ya está permitida, ha frenado la investigación notablemente (Webster, 2021).

Algunos médicos especialistas consideran que la atención mediante espacios que giran en torno a la prescripción de cannabis medicinal puede ser potencialmente problemáticos. Los médicos especialistas refieren preocupaciones sobre la calidad de la atención brindada a través de las clínicas de cannabis, percibiendo que a muy pocos pacientes interesados se les niega el cannabis - lo que pone en duda un tamizaje y selección de los pacientes completos- y que a la mayoría de los pacientes no se les proporciona una explicación detallada de los posibles daños. Un médico destacó su experiencia de que, a los pacientes con enfermedades mentales comórbidas, incluidos los trastornos por uso de sustancias, les resultaba fácil acceder al cannabis medicinal a través de estas clínicas (Ng et al., 2021).

Al contrario de la posición que había mostrado en algún momento la Asociación Médica Canadiense (Canadian Medical Association- CMA) sobre la posible eliminación del esquema médico una vez entrara en vigencia el esquema de cannabis de uso adulto (Owens, 2018), los médicos interesados en el cannabis para uso médico consideran que se puede garantizar la seguridad y el uso responsable de estos productos solamente bajo un esquema de supervisión médica, como existe para otros múltiples medicamentos. Los médicos reconocen, sin embargo, que la revisión de la pertinencia del esquema de acceso médico que el gobierno federal anunció iba a suceder 5 años después de la legalización del cannabis de uso adulto (Health Canada, 2017) puede resultar en drásticos cambios en el esquema médico, o inclusive en su eliminación.

Mientras exista un esquema de uso médico, y los pacientes canadienses tengan acceso a estos

productos para tratar una gran gama de síntomas y condiciones clínicas, diferentes cuerpos colegiados han emitido una serie de guías y estándares para los médicos, en ausencia de guías de práctica clínica científicas dada la ausencia de evidencia de buena calidad sobre el uso clínico de los cannabinoides. Por ejemplo, la guía para la autorización de cannabis en la atención primaria del Colegio de Médicos de Familia de Canadá (The College of Family Physicians, 2021) indica que, existiendo poca evidencia de investigación que respalde la autorización del cannabis como tratamiento para las afecciones de dolor que se observan comúnmente en la atención primaria, como la fibromialgia o el dolor lumbar, sugieren que las autorizaciones para el cannabis se pueden considerar para pacientes con dolor neuropático crónico o dolor paliativo por cáncer que no ha respondido a los tratamientos estándar.

Las condiciones adicionales que pueden justificar una posible autorización de cannabis medicinal incluyen: Espasticidad (debido a esclerosis múltiple o lesión de la médula espinal), después de que no respondan a las terapias estándar; náuseas/vómitos debido a la quimioterapia, después de no responder a las terapias estándar. También recomiendan que se lleve a cabo un ensayo adecuado de terapias farmacológicas y no farmacológicas apropiadas, y limitarse al uso de cannabinoides farmacéuticos, y no derivados de la planta (The College of Family Physicians, 2021).

Dadas preocupaciones que se han identificado con la falta de regulación adecuada y supervisión de las clínicas de cannabis medicinal por parte del ente sanitario Health Canada, donde se han permitido a médicos prescribir dosis inseguras de cannabis, los potenciales conflictos de interés que estas presentan, y la falta de protocolos de tratamiento (Kahan et al., 2019), los colegios médicos de las diferentes provincias también han producido estándares de práctica. En algunas instancias, se recomienda que los médicos no produzcan un documento de autorización de cannabis con fines médicos a no ser que el médico tenga una relación pre-establecida con el paciente o tenga la oportunidad de estar en comunicación constante con el médico tratante; también se les explica a los médicos que la evaluación y autorización de cannabis medicinal como servicios aislados no cumple con el estándar de cuidado y es considerado sub-óptimo (Revised Cannabis for Medical Purposes Practice Standard Published, n.d.).

El Colegio de Médicos y Cirujanos de Alberta prohíbe que médicos vendan cannabis, que acepten incentivos por sus servicios otorgando documentos médicos a pacientes, no permite que los médicos cobren a los pacientes, o a las compañías productoras por actividades relacionadas con la expedición de un documento médico por un paciente (Cannabis For Medical Purposes, 2020), todo con el objeto de minimizar los conflictos de interés y las influencias indebidas. Los médicos canadienses también están llamados a considerar el costo de los medicamentos a la hora de prescribirlos, y de realizar un completo análisis del riesgo y beneficio de las terapias que estarían indicadas, en conjunto con sus pacientes (Korownyk et al., 2022).

AVANCES EN LA INVESTIGACIÓN

Para los investigadores clínicos canadienses, ha sido todo un reto encontrar un ambiente regulatorio adecuado para poder llevar a cabo sus investigaciones sin mayores demoras u obstáculos innecesarios, con la buena disposición de la industria productora de cannabis medicinal, y con las fuentes de financiación consistentes que permitan desarrollar los proyectos a cabalidad. El estado actual de la regulación que gobierna la investigación clínica con cannabis obliga efectivamente a que se generen asociaciones entre el sector académico y la industria, lo que restringe el campo de acción a proyectos en los que la industria esté interesada o considere aceptable (Rueda et al., 2022). Las empresas de cannabis son los árbitros finales de qué estudios

obtienen los productos para ser probados. Es comprensible que la industria se haya mostrado renuente a gastar recursos para fabricar productos de grado de investigación para estudiar los riesgos o las indicaciones médicas de enfermedades de baja prevalencia. Sin embargo, los investigadores que se asocian con la industria pueden recibir incentivos para minimizar los resultados negativos para mantener el acceso a los productos del estudio, generando sesgos y conflictos de interés (Rueda et al., 2022).

A pesar de las dificultades ya enumeradas, se han registrado con la autoridad sanitaria un número pequeño de estudios clínicos que emplean en su gran mayoría cannabidiol, y que buscan su utilidad en condiciones variadas, desde dolor por cáncer hasta autismo (Health Canada, 2013). El Canadian Centre for Substance Use and Addiction mantiene una base de datos donde investigadores canadienses registran las investigaciones que están llevando a cabo, ya sea pre-clínica o clínica, y actualmente existen 171 registros de estudios que tratan de temas demográficos, exploran el sistema endocannabinoide, los impactos en la salud del uso de cannabis, métodos de uso, motivación y patrones de uso, políticas y regulaciones, uso problemático, métodos de investigación o impactos sociales (Database (Cannabis), n.d.)

Con la legalización del cannabis de uso adulto, el gobierno canadiense creó unos fondos específicos de financiación para evaluar los impactos de la nueva regulación desde la perspectiva de daños, entender los estándares de los datos a recopilar para poder hacer un seguimiento adecuado del impacto de la legalización, y estudiar los beneficios médicos del cannabis. A esto se le ha denominado la Estrategia Integrada de Investigación en Cannabis, y hace parte del Canadian Institute of Health Research (CIHR) (Research in Substance Use: Cannabis - CIHR, 2019a). Desde el punto de vista clínico, se han determinado varias áreas de prioridad para la investigación: Salud mental, cáncer, salud cardiorrespiratoria y sueño, neurodesarrollo, salud de comunidades indígenas, dolor crónico y dolor por artritis, y salud de veteranos de guerra.

Con respecto a la obtención de evidencia de mundo real (Real World Evidence, o RWE), ya se han descrito algunos de los resultados que han surgido a partir de hacer investigaciones observacionales con los datos recopilados mediante los registros que han establecido en las diferentes redes de clínicas de cannabis. Generalmente, en estos registros se obtienen no solo los datos demográficos de línea de base de los pacientes, sus condiciones clínicas, tratamientos actuales, si no que se les pide a los pacientes que completen baterías de cuestionarios validados para recopilar información sobre desenlaces reportados por pacientes (Patient Reported Outcomes, PROMS). Todo con el objeto de evaluar de una manera más rigurosa y sistemática la progresión o alivio de los síntomas.

Uno de los registros más completos se llevó a cabo en la provincia de Quebec, el Quebec Cannabis Registry, donde los pacientes completaron el Brief Pain Inventory, Edmonton Symptom Assessment Scale, y la escala de calidad de vida EQ-5D, y donde se llevó un registro riguroso de efectos adversos. 2974 pacientes fueron incluidos en este registro, y 1865 de ellos tenían un diagnóstico primario de dolor (Vigano et al., 2020). Los datos completos de este registro están por publicarse aún.

Otros registros o bases de datos para recolectar información clínica de manera prospectiva y estandarizada con el Medical Cannabis Real World Evidence, organizado por University Health Network (RWE UHN, n.d.), donde los pacientes completan una extensa batería de cuestionarios y escalas validadas para evaluar el dolor, sueño y calidad de vida - PROMIS Pain Interference Short Form 6, Numerical rating scale (NRS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI),

Generalized Anxiety Disorder-7 scale (GAD-7), Patient Health Questionnaire-9 scale (PHQ-9, EuroQOL-5D (EQ-5D)- y el Canadian Registry for the Use of Spectrum Therapeutics Cannabis Products in Subjects With Chronic Pain, de la compañía Canopy Growth (Canadian Registry for the Use of Spectrum Therapeutics Cannabis Products in Subjects With Chronic Pain, n.d.)

APRENDIZAJES Y ENSEÑANZAS PARA LATINOAMÉRICA

Definitivamente ser un país pionero en la regulación de una sustancia psicoactiva previamente ilegal y en la que se han depositado tantas esperanzas para solventar muchos de los problemas clínicos desatendidos de muchos pacientes, así como para resolver muchos de los problemas económicos que presentan la desaceleración económica causada por la pandemia, mientras se tiene un foco intenso en la salud pública y en la minimización de los posibles daños que puedan acarrear el uso de cannabis a nivel poblacional plantea retos muy importantes. Balancear todas estas necesidades es complejo, sin embargo, las experiencias de países pioneros como Canadá deben servir de espejo para otras jurisdicciones que están siguiendo caminos regulatorios similares.

No hay duda de que la legalización del cannabis de uso adulto en Canadá distrajo y desvió muchos de los esfuerzos y ganancias que se habían obtenido en el corto recorrido del sector del cannabis medicinal en este país. El giro de 180 grados implicó la desatención de las necesidades de los pacientes, la desaceleración de procesos educativos, y, sobre todo, la generación del conocimiento que hubiera facilitado una adopción más amplia de los cannabinoides por pacientes y profesionales de la salud por fuera de las redes de clínicas de cannabis. Ya que Latinoamérica se mantiene enfocada en los usos médicos del cannabis principalmente, y aunque Colombia ya haya hecho algunos esfuerzos legislativos por proponer en la agenda pública la regulación del cannabis de uso adulto, estas serían iniciativas a un mediano plazo, la región latinoamericana puede aprovechar este enfoque para impulsar y cimentar la industria del cannabis medicinal, y así suplir las necesidades de millones de pacientes de la región.

La inversión en investigación clínica que Canadá no ha realizado a cabalidad, la validación de los numerosos potenciales clínicos facilita una cobertura mucho más amplia por parte de las aseguradoras, cuando muchas de ellas parecen resistirse dada la falta de datos clínicos de calidad. La generación de datos clínicos de buena calidad de estudios controlados también facilitaría la legitimación de los cannabinoides como herramientas terapéuticas que tanto un amplio número de especialistas y sus pacientes puedan considerar a la hora de tomar decisiones clínicas por fuera de los escenarios circunscritos y potencialmente problemáticos de las clínicas de cannabis. En este sentido, es tanta responsabilidad de la industria apoyar proyectos de investigación rigurosos y metodológicamente válidos para dar los resultados que respondan a las preguntas de investigación más urgentes para nuestra población, sino que también es esencial el apoyo gubernamental, desde el punto de vista regulatorio y financiación, ya que han sido los gobiernos mismos quienes han abierto la puerta a los cannabinoides sin la validación científica necesaria.

La generación de datos observacionales mediante bases de datos o registros de la vida real permiten la recolección de datos que puedan ser válidos para hacer un monitoreo de eventos adversos e identificación de señales de seguridad, informar el diseño de ensayos clínicos, y hasta complementar los datos fundamentales de los estudios aleatorizados controlados, pero dadas las múltiples limitaciones -sesgos y factores de confusión, efecto placebo, dificultades en la verificación de la exactitud de los datos y la heterogeneidad de los mismos- nunca podrán constituir evidencia concluyente sobre la eficacia de un producto, y por lo tanto, deben ser

considerados como una fuente de evidencia complementaria (Graham et al., 2020). Estos deben cumplir con los más altos estándares de rigor científico, ser implementados según un protocolo de investigación aprobado por un comité de ética antes de su inicio, solicitar el consentimiento informado de los pacientes, y hacer uso de las escalas y herramientas validadas para el seguimiento de los síntomas a tratar.

De la experiencia canadiense también podemos rescatar las percepciones y dificultades que han encontrado los pacientes accediendo al cannabis medicinal por las vías legales establecidas, y tratar de buscar soluciones para facilitar el acceso a nuestros pacientes locales, ya que podemos anticipar que muchos de estos retos son similares. Los pacientes desean acceso mediante establecimientos farmacéuticos convencionales, quieren poder discutir el uso de cannabis con sus médicos de cabecera, en lugar de recurrir a un médico externo, quieren tener información completa para analizar los pros/cons del tratamiento con cannabinoides, que los cannabinoides sean cubiertos por sus planes de seguro – en definitiva, que los medicamentos basados en cannabinoides sean tratados de la misma forma que otros fármacos y que se incorporen a los servicios de salud ya establecidos. Para lograr esto, no solo debemos educar de una forma más amplia y accesible a todos los profesionales de la salud, no solo los que estén interesados en el tema, o los que tengan contacto con la industria. Esta educación debe ser de la más alta calidad, neutra, proporcionada por instituciones con mínimos conflictos de interés, y enfocada en asuntos prácticos.

La experiencia canadiense también nos muestra la necesidad de establecer límites éticos y de estándares de atención cuando la evidencia clínica robusta es inexistente. Los cuerpos científicos de latinoamérica deben tomarse el trabajo de generar guías de práctica clínica con la evidencia existente, así sea poca, para circunscribir el uso de los cannabinoides - y la combinación de cannabinoides adecuada- a las condiciones clínicas que han mostrado mayor evidencia, y así dar unas bases para la práctica clínica. Dado que el papel más valioso que parecen poder jugar los cannabinoides hasta el momento es en el manejo de síntomas resistentes a otros tratamientos (Petzke et al., 2019), el manejo interdisciplinario de pacientes complejos generalmente ocurre en contextos de especialistas junto con otras profesiones aliadas, y es allí donde deben administrarse los cannabinoides; no como terapias independientes y que no estén integradas con el manejo global del paciente. Los países latinoamericanos deben saber equilibrar el acceso a estos tratamientos con la necesidad de que estos se den en entornos competentes, libres de conflictos de interés, y donde el paciente pueda ser evaluado globalmente.

Una lección para aprender de la experiencia canadiense es la creación de sistemas de información relativamente adecuados para poder generar datos poblacionales que permitan evaluar el impacto de la regulación, los avances de los diferentes sectores de cannabis, y mejorar la planeación de los servicios alrededor del cannabis medicinal. Estos datos contribuyen a las mediciones del impacto de la legalización del cannabis de uso médico en la salud pública, y ayuda a la industria a enfocar sus esfuerzos en aquellas áreas desatendidas. Sin datos de buena calidad, es imposible medir los avances del sector, y Latinoamérica debe concientizarse que la creación de sistemas de información robustos es esencial para el avance de un importante sector de la economía. Sistemas de información complejos y sólidos también podrían convertirse en canales de recopilación de datos robustos de farmacovigilancia que puedan demostrar la seguridad de los productos, facilitando la comunicación con los reguladores y la comunidad científica.

CONCLUSIONES

Indudablemente, el 17 de octubre de 2018 partió la historia del cannabis medicinal en Canadá en dos. Las ganancias que se habían obtenido en el recorrido del sector del cannabis medicinal en este país se frenaron, y el giro de 180 grados hacia el cannabis de uso adulto implicó la desatención de las necesidades de los pacientes, la desaceleración de procesos educativos, y, sobre todo, la generación del conocimiento que hubiera facilitado una adopción más amplia de los cannabinoides por pacientes y profesionales de la salud por fuera de las redes de clínicas de cannabis. Tanto la industria, como el gobierno canadiense fallaron en satisfacer las necesidades de sus pacientes.

Latinoamérica debe aprender de esta experiencia y reconocer la gran oportunidad que existe de crear una mega-región en cuestiones regulatorias y científicas que giren en torno a los cannabinoides para el uso clínico. Debemos sacar provecho del hecho de que nuestras poblaciones son similares, y los sistemas de salud tienen características similares. La penetración de los opioides no es tan pronunciada en nuestros países, pero existen deficientes manejos del dolor crónico (Pergolizzi et al., 2019) y en los cuidados paliativos (Soto-Perez-de-Celis et al., 2017) en general, dos áreas de acción potenciales para que los cannabinoides llenen un vacío y llenen necesidades médicas insatisfechas. Esto requiere, sin embargo, la generación de datos robustos, idealmente de estudios controlados, al igual que estudios comparativos con tratamientos convencionales indicados por guías de práctica clínica.

La entrada de actores de la industria del cannabis al sector salud implica que se cumplan con las exigencias planteadas para cualquier tratamiento que busca mejorar desenlaces en salud. Esto incluye la generación de evidencia que ayude tanto al paciente como al médico a la toma de decisiones. Es un imperativo ético de todos los actores el contribuir a la generación de la información rigurosa de buena calidad con la que los pacientes puedan contar para guiar sus tratamientos y confiar en los desenlaces de estos.

AGRADECIMIENTOS

La autora desea agradecer a los investigadores canadienses por sus contribuciones y guía para este trabajo:

Dr. Sergio Rueda, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto

Dr. Hance Clarke, Presidente Canadian Pain Society

Dr. Mark Ware, ex- Chief Medical Officer, Canopy Growth

Declaración de conflictos de interés

La autora ha recibido honorarios, viáticos y grants de investigación no condicionados de las compañías productoras de cannabis Bwellmed Ltda, Canopy Growth, y Avicanna Inc. La autora ha recibido honorarios de las compañías de investigación por contrato CB2 Insights y Knowde Group Inc. La autora declara no tener ningún conflicto de interés con respecto a la preparación de este manuscrito.

REFERENCIAS

- Asselin, A., Lamarre, O. B., Chamberland, R., McNeil, S.-J., Demers, E., & Zongo, A. (2022). A description of self-medication with cannabis among adults with legal access to cannabis in Quebec, Canada. *Journal of Cannabis Research*, 4(1), 26.
- Bains, S., & Mukhdomi, T. (2022). Medicinal Cannabis For Treatment Of Chronic Pain. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

- Blackwell, T. (2019, January 11). Critics call them “kickbacks”: Pot producers paying millions in fees to cannabis clinics for patient-customers. *National Post*. <https://nationalpost.com/cannabis/cannabis-health/pot-producers-paying-millions-in-fees-to-cannabis-clinics-for-patient-customers-with-critics-calling-them-kickbacks>
- Canadian Registry for the Use of Spectrum Therapeutics Cannabis Products in Subjects With Chronic Pain. (n.d.). Retrieved June 28, 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04763252>
- Cannabis For Medical Purposes. (2020, July 13). College of Physicians & Surgeons of Alberta | CPSA. <https://cpsa.ca/physicians/standards-of-practice/cannabis-for-medical-purposes/>
- Database (Cannabis). (n.d.). Retrieved June 28, 2022, from <https://www.ccsa.ca/database-cannabis>
- Data Blog. (n.d.-a). Retrieved June 28, 2022, from <https://health-infobase.canada.ca/cannabis/>
- Data Blog. (n.d.-b). Retrieved June 28, 2022, from <https://health-infobase.canada.ca/cannabis/>
- Elliott, J., DeJean, D., Potter, B. K., Coyle, D., Clifford, T., McCoy, B., & Wells, G. A. (2020). Barriers in accessing medical cannabis for children with drug-resistant epilepsy in Canada: A qualitative study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *111*, 107120.
- Government of Canada, & Canada, S. (2022). *Detailed household final consumption expenditure, Canada, quarterly (x 1,000,000)* [Data set]. Government of Canada, Statistics Canada. <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/en/tv.action?pid=3610012401>
- Graham, M., Lucas, C. J., Schneider, J., Martin, J. H., & Hall, W. (2020). Translational hurdles with cannabis medicines. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *29*(10), 1325–1330.
- Health Canada. (2013, May 29). *Health Canada’s Clinical Trials Database*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/health-canada-clinical-trials-database.html>
- Health Canada. (2014, November 25). *ARCHIVED – market data under the Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations*. <http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/licensed-producers/market-data.html>
- Health Canada. (2017, November 21). *Proposed Approach to the Regulation of Cannabis*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-proposed-approach-regulation-cannabis/proposed-approach-regulation-cannabis.html#a7>
- Health Canada. (2020, September 18). *Data on cannabis for medical purposes*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/research-data/medical-purpose.html#a3>
- Health Canada. (2021, December 23). *Canadian Cannabis Survey 2021: Summary*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-medication/cannabis/research-data/canadian-cannabis-survey-2021-summary.html>
- Israel, S. (2017, April 27). Medical marijuana middlemen: How specialty clinics cash in on legal prescriptions. *CBC News*. <https://www.cbc.ca/news/business/medical-marijuana-prescription-clinics-1.4086351>
- Kahan, M., Srivastava, A., & Clarke, S. (2019). Cannabis industry and medical cannabis clinics need regulation. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, *65*(12), 864–868.
- Korownyk, C. S., Montgomery, L., Young, J., Moore, S., Singer, A. G., MacDougall, P., Darling, S., Ellis, K., Myers, J., Rochford, C., Taillefer, M.-C., Allan, G. M., Perry, D., Moe, S. S., Ton, J., Kolber, M. R., Kirkwood, J., Thomas, B., Garrison, S., ... Lindblad, A. J. (2022). PEER simplified chronic pain guideline: Management of chronic low back, osteoarthritic, and neuropathic pain in primary care. *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien*, *68*(3), 179–190.
- Lamers, M. (2021, October 14). *Medical cannabis spending in Canada hits 5-year low in first half*. Marijuana Business Daily. <https://mjbizdaily.com/medical-cannabis-spending-in->

- canada-hits-5-year-low-in-first-half/
- Lee, C., Round, J. M., Klarenbach, S., Hanlon, J. G., Hyshka, E., Dyck, J. R. B., & Eurich, D. T. (2021). Gaps in evidence for the use of medically authorized cannabis: Ontario and Alberta, Canada. *Harm Reduction Journal*, 18(1), 61.
- Leung, J., Chan, G., Stjepanović, D., Chung, J. Y. C., Hall, W., & Hammond, D. (2022). Prevalence and self-reported reasons of cannabis use for medical purposes in USA and Canada. In *Psychopharmacology* (Vol. 239, Issue 5, pp. 1509–1519). <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06047-8>
- MacPhail, S. L., Bedoya-Pérez, M. A., Cohen, R., Kotsirilos, V., McGregor, I. S., & Cairns, E. A. (2022). Medicinal Cannabis Prescribing in Australia: An Analysis of Trends Over the First Five Years. *Frontiers in Pharmacology*, 0. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.885655>
- Mammen, G., Rueda, S., Roerecke, M., Bonato, S., Lev-Ran, S., & Rehm, J. (2018). Association of Cannabis With Long-Term Clinical Symptoms in Anxiety and Mood Disorders: A Systematic Review of Prospective Studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(4). <https://doi.org/10.4088/JCP.17r11839>
- MCP Survey – Medical Cannabis Canada – Cananbis Médicale Canada. (n.d.-a). Retrieved June 28, 2022, from <https://patientaccess.ca/survey/#1602303344639-7d30038c-81ef>
- MCP Survey – Medical Cannabis Canada – Cananbis Médicale Canada. (n.d.-b). Retrieved June 28, 2022, from <https://patientaccess.ca/survey/#1602303344639-7d30038c-81ef>
- Ng, J. Y., Gilotra, K., Usman, S., Chang, Y., & Busse, J. W. (2021). Attitudes toward medical cannabis among family physicians practising in Ontario, Canada: a qualitative research study. *CMAJ Open*, 9(2), E342–E348.
- O'Brien, C. (2021, April 16). *Reimbursed sales of medical cannabis in Germany grew by 34% in 2020*. Prohibition Partners. <https://prohibitionpartners.com/2021/04/16/reimbursed-sales-of-medical-cannabis-in-germany-grew-by-34-in-2020/>
- Owens, B. (2018). CMA position against separate regulations for medical cannabis draws ire and insults. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 190(18), E574–E575.
- Pergolizzi, J. V., Jr, Taylor, R., Jr, LeQuang, J. A., Lara, A., Ortiz, A. H., & Ruiz Iban, M. A. (2019). Pain Control in Latin America: The Optimized Role of Buprenorphine in the Treatment of Cancer and Noncancer Pain. *Pain and Therapy*, 8(2), 187.
- Petzke, F., Karst, M., Gastmeier, K., Radbruch, L., Steffen, E., Häuser, W., & Ad-hoc-Kommission der Deutschen Schmerzgesellschaft „Cannabis in der Medizin“. (2019). [Position paper on medical cannabis and cannabis-based medicines in pain medicine]. *Schmerz*, 33(5), 449–465.
- Research in Substance Use: Cannabis - CIHR. (2019a, February 19). <https://cihr-irsc.gc.ca/e/51353.html>
- Research in Substance Use: Cannabis - CIHR. (2019b, February 19). <https://cihr-irsc.gc.ca/e/51352.html>
- Revised Cannabis for Medical Purposes practice standard published. (n.d.). Retrieved June 28, 2022, from <https://www.cpsbc.ca/news/revised-cannabis-medical-purposes-practice-standard-published>
- Rueda, S., Limanto, E., & Chaiton, M. (2022). Cannabis clinical research in purgatory: Canadian researchers caught between an inflexible regulatory environment and a conflicted industry. *The Lancet Regional Health - Americas*, 7(100171), 100171.
- RWE UHN. (n.d.). Retrieved June 28, 2022, from <https://mcrwe.ca/>
- Sarris, J., Sinclair, J., Karamacoska, D., Davidson, M., & Firth, J. (2020). Medicinal cannabis for psychiatric disorders: a clinically-focused systematic review. *BMC Psychiatry*, 20(1), 1–14.
- Soto-Perez-de-Celis, E., Chavarri-Guerra, Y., Pastrana, T., Ruiz-Mendoza, R., Bukowski, A.,

- & Goss, P. E. (2017). End-of-Life Care in Latin America. *Journal of Global Oncology*, 3(3), 261.
- The College of Family Physicians. (2021, March). *Guidance in Authorizing Cannabis Products Within Primary Care March 2021*. <https://www.cfpc.ca/CFPC/media/PDF/CFPC-Guidance-in-Cannabis-Within-Primary-Care.pdf>
- Tumati, S., Lanctôt, K. L., Wang, R., Li, A., Davis, A., & Herrmann, N. (2022). Medical Cannabis Use Among Older Adults in Canada: Self-Reported Data on Types and Amount Used, and Perceived Effects. *Drugs & Aging*, 39(2), 153–163.
- Vigano, A., Canac-Marquis, M., Gamaoun, R., Beaulieu, P., Neron, A., Moride, Y., Martell, M. O., Desroches, J., & Perez, J. (2020). The Quebec Cannabis Registry: a pharmacovigilance and effectiveness study on the use of medical cannabis in cancer patients. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 38(15_suppl), 12109–12109.
- Webster, P. (2021). Hundreds of scientists sign letter arguing that regulation is stifling cannabis research. *Nature Medicine*. <https://doi.org/10.1038/d41591-021-00023-7>

Cannabinoides seguridad y efectos adversos

Sandra Carrillo¹

¹ *Profesor Facultad de Medicina Universidad de Panamá, Directora Médica Medicann IPS,
Co- Fundadora Presidente Asociación Médica Colombiana de Cannabis Medicinal ASOMEDCCAM*

Resumen: Como médicos tenemos la responsabilidad de tratar a nuestros pacientes con tratamientos basados en la evidencia científica y por esto es de gran importancia conocer la evidencia que hay acerca de la seguridad y efectos secundarios que estos tratamientos pueden producir en nuestros pacientes. **Objetivos:** Revisar la evidencia Científica existente relativa a la utilización de las Terapias Cannabinoides en la práctica clínica a través de revisión de estudios preclínicos y clínicos, obtenidos de Journals Médicos y Científicos de renombre. Revisar la evidencia existente relativa a los efectos adversos reportados en la literatura científica referentes a la utilización de Terapias Cannabinoides tanto en estudios Preclínicos como en estudios Clínicos. **Metodología:** Revisión comprehensiva de las publicaciones más recientes en revistas Medico Científicos, Publicaciones Académicas a cerca los estudios más relevantes publicados en referencia a seguridad y efectos secundarios de la utilización de cannabinoides. **Resultados:** Después de hacer esta exhaustiva revisión encontramos que las Terapias Cannabinoides son una importante alternativa terapéutica para los médicos, con un buen perfil de seguridad , sin embargo es importante que los médicos este anuentes de que al igual que otros medicamentos las Terapias Cannabinoides deben ser prescritas y monitorizadas exclusivamente por un médico idóneo que cuente con el entrenamiento y la educación adecuada para poder conocer los riesgos y los beneficios de la utilización de estas mismas , así mismo como los casos en los que podrían estar contraindicadas. Se muestra en esta revisión que existen múltiples interacciones medicamentosas entre los cannabinoides y otros medicamentos por lo cual el medico debe elaborar una historia clínica detallada y cuidadosa de los medicamentos que el paciente está tomando, además de sus comorbilidades o patologías subyacentes, ya que estos serán determinantes importantes para el medico en el momento de tomar la decisión de recetar las terapias cannabinoides. Estas interacciones medicamentosas podrían ser causales de diferentes tipos de efectos secundarios que podrían desencadenar en el paciente un numero diferente de síntomas y desarrollo de algún tipo de problema para la salud. Además, en esta revisión catalogamos en diferentes niveles la severidad de los efectos secundarios que pueden aparecer y en caso dados de darse estos mismos algunas alternativas de tratamiento. Sin duda se necesitan más estudios referentes a las interacciones medicamentosas que tienen los cannabinoides con otros fármacos para así poder garantizar la seguridad del paciente.

Palabras Clave: Seguridad, Efectos Adversos, Interacciones Medicamentosas, Terapias Cannabinoides.

INTRODUCCIÓN

Las terapias cannabinoides han sido utilizadas por miles de años para el tratamiento de diferentes enfermedades, existen reportes de su utilización que datan inclusive hasta 2700 años antes de Cristo donde se utilizaban ampliamente en la Medicina Oriental entre otras, sin embargo estamos en un proceso de redescubrimiento de las mismas, por lo cual es importante revisar la evidencia científica que valida sus usos y que advierte acerca de potenciales efectos secundarios e interacciones medicamentosas.

Las terapias cannabinoides son una valiosa alternativa terapéutica extremadamente importante para el medico en la práctica clínica, y es por esta razón que como médicos debemos

ser responsables honrando nuestro juramento Hipocrático y siguiendo el principio de Primero no hacer daño, por lo tanto, debemos conocer detalladamente el perfil de seguridad de cada medicamento que administramos a nuestros pacientes.

Además de esto tenemos la obligación de conocer los posibles efectos adversos que un medicamento puede causar a nuestros pacientes, para así de esta manera aplicarlos de una manera responsable y segura, informando a los pacientes a cerca de los potenciales efectos secundarios, ya que es derecho de cada paciente el estar informado.

CONCLUSIÓN

Las Terapias Cannabinoides constituyen una herramienta terapéutica de gran valor en el tratamiento de diversas patologías, tenemos evidencia científica solida que soporta su uso para ciertas patologías, pero sigue habiendo vacíos en la investigación y necesidad de desarrollo de más estudios randomizados, controlados para poder validar y justificar su uso en otro sin número de patologías.

Existe la necesidad además de hacer más investigación acerca de los efectos a largo plazo del uso de las terapias cannabinoides, así como necesitamos más estudios acerca de las interacciones con otros medicamentos.

Es crucial que el medico conozca muy bien la historia clínica del paciente para poder evaluar riesgos vs beneficios de la utilización de estas terapias, ya que se han reportado en la literatura múltiples interacciones medicamentosas que pueden causar efectos adversos en los pacientes. Solo a través del estudio cuidadoso de cada paciente de manera individual podemos controlar o minimizar la aparición de efectos adversos, y además estar preparados para el manejo de estos mismos.

Los Cannabinoides comparten muchas vías metabólicas con otros medicamentos de ahí la importancia de conocer la farmacocinética y farmacodinamia de todos los medicamentos que administramos a nuestros pacientes.

La mayoría de los efectos adversos severos reportados en la literatura se deben a la utilización de altas cantidades de Delta-9-Tetrahidrocannabinol (THC).

Los cannabinoides tienen un perfil de seguridad mejor que el de muchos otros medicamentos por ejemplo como los opioides

REFERENCIAS

- Annals of Internal Medicine (2020). Care of the Patient Using Cannabis.
- Cisne, D. (2011) . The Cannabis Entourage Effect Explained. MÜV Medical Cannabis Dispensaries
- Cox, E; Maharao, N; Patilea, G. (2014). A Marijuana-Drug Interaction Primer: Precipitants, Pharmacology, and Pharmacokinetics.
- Health Canada (2013-2014). Departmental Performance Report Table of Contents.
- Health Canada, Government of Canada, (2018), Information for medical practitioners, Information for Health Care Professionals Cannabis-Cannabinoids.
- Izzo, A. (2009). Psychotropic plant cannabinoids: new therapeutic opportunities from an ancient herb
- McCallum, C. (2018) Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. National Library of Medicine.
- National Academies (2017). The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids, The Current State of Evidence and Recommendations for Research.
- Parker, L. (2011). Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids.

- Ruso, E (2016). Cannabis and Cannabinoids – Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential.
- Ruso, E. (2011). Taming THC: potential cannabis synergy and phytocannabinoid-terpenoid entourage effects. *British Journal of Pharmacology*
- Tomas-Roig, J. (2008). Chronic exposure to cannabinoids during adolescence causes long-lasting behavioral deficits in adult mice. *Addiction Biology*.
- Ware, M; Wang, T; Shapiro,S. (2015). Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study COMPASS.

Capítulo 3

Presentaciones conferencias

- Ponente: Raquel Peyraube, Uruguay

Conferencia: [CBD Cannabis de grado médico definición y conceptos.](#)

- Ponente: Lucia Atehortúa, Colombia

Conferencia: [Cannabis: pasado, presente y futuro sobre los sistemas de micropropagación.](#)

- Ponente: Paola Santander, Colombia

Conferencia: [Desafíos en la investigación a nivel nacional e internacional del Cannabis medicinal. Una oportunidad para Colombia.](#)

- Ponente: Hernán Darío Rodríguez, Colombia

Conferencia: [Lecciones aprendidas de la estructuración de una Prueba de Evaluación Agronómica - PEA bajo parámetros establecidos.](#)