

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y**  
**Biotechnológicas**  
**Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica**



***Aceite de *Cannabis sativa* L. en el tratamiento sintomatológico  
del cáncer. Una revisión.***

Tesis presentada por la Bachiller:

**Mogrovejo Sánchez, Ana Belén**

**ORCID: 0009-0002-8308-1362**

para optar el Título Profesional de Química Farmacéutica

Asesor (a):

**Dr. Villanueva Salas, José Antonio**

**ORCID: 0000-0001-6050-0101**

Arequipa - Perú

2024

UCSM-ERP

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA**

**FARMACIA Y BIOQUIMICA**

**TITULACIÓN CON TESIS**

**DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR**

Arequipa, 11 de Marzo del 2024

**Dictamen: 007289-C-EFEyB-2024**

Visto el borrador del expediente 007289, presentado por:

**201660822 - MOGROVEJO SANCHEZ ANA BELEN**

Título:

**ACEITE DE CANNABIS SATIVA L. EN EL TRATAMIENTO SINTOMATOLÓGICO DEL CÁNCER. UNA REVISIÓN.**

Nuestro dictamen es:

**APROBADO**

Título Profesional/Título de Segunda Especialidad/Grado Académico a optar:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL  
DICTAMINADOR**



**40617097 - NIETO MONTESINOS RITA MILAGROS  
DICTAMINADOR**



**44327250 - MEDINA PEREZ JEANETH MARISOL  
DICTAMINADOR**



# ACEITE DE Cannabis sativa L. EN EL TRATAMIENTO SINTOMATOLÓGICO DEL CÁNCER. UNA REVISIÓN.

## ORIGINALITY REPORT

7%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

8%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://www.abogado.com">www.abogado.com</a> Internet Source	2%
2	<a href="http://garciasayan.com">garciasayan.com</a> Internet Source	1%
3	<a href="http://pnsd.sanidad.gob.es">pnsd.sanidad.gob.es</a> Internet Source	1%
4	<a href="http://www.springermedizin.de">www.springermedizin.de</a> Internet Source	1%
5	<a href="http://web.ins.gob.pe">web.ins.gob.pe</a> Internet Source	1%
6	Diego Mauricio Gómez-García, Herney Andrés García-Perdomo. "Cannabis medicinal: puntos críticos para su uso clínico", Biomédica, 2022 Publication	1%
7	Submitted to Unidad Educativa Fiscomisional Calasanz Student Paper	1%
8	<a href="http://static.legis.pe">static.legis.pe</a> Internet Source	1%

## DEDICATORIA

A Dios, y la Virgen María por darme las fuerzas necesarias para nunca rendirme pese a los obstáculos, por nunca soltarme y por darme la sabiduría para obrar con bien.

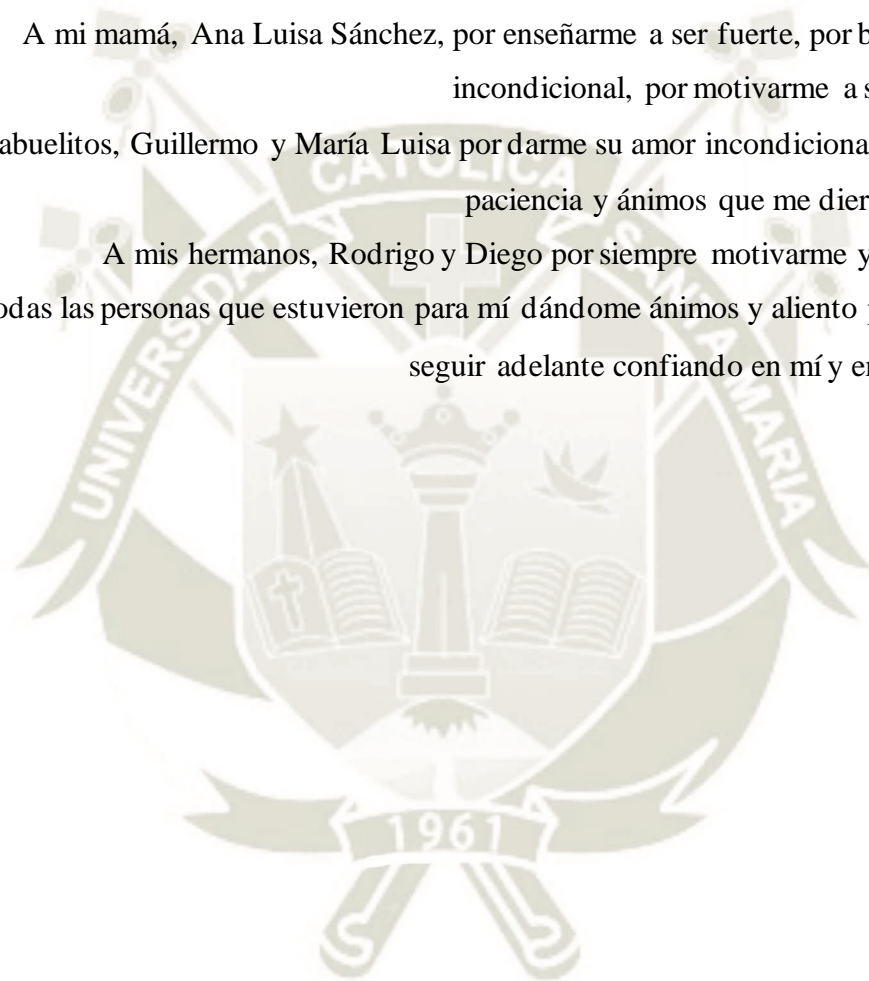
A mi papá, Elmer Mogrovejo, por siempre estar para mí, apoyándome en toda mi carrera profesional dándome las fuerzas para no rendirme, enseñándome a ser constante para lograr mis metas.

A mi mamá, Ana Luisa Sánchez, por enseñarme a ser fuerte, por brindarme su apoyo incondicional, por motivarme a ser mejor cada día.

A mis abuelitos, Guillermo y María Luisa por darme su amor incondicional, por sus consejos, paciencia y ánimos que me dieron desde mi niñez.

A mis hermanos, Rodrigo y Diego por siempre motivarme y por darme ánimos

A todas las personas que estuvieron para mí dándome ánimos y aliento para no rendirme y seguir adelante confiando en mí y en mis capacidades.



## AGRADECIMIENTOS

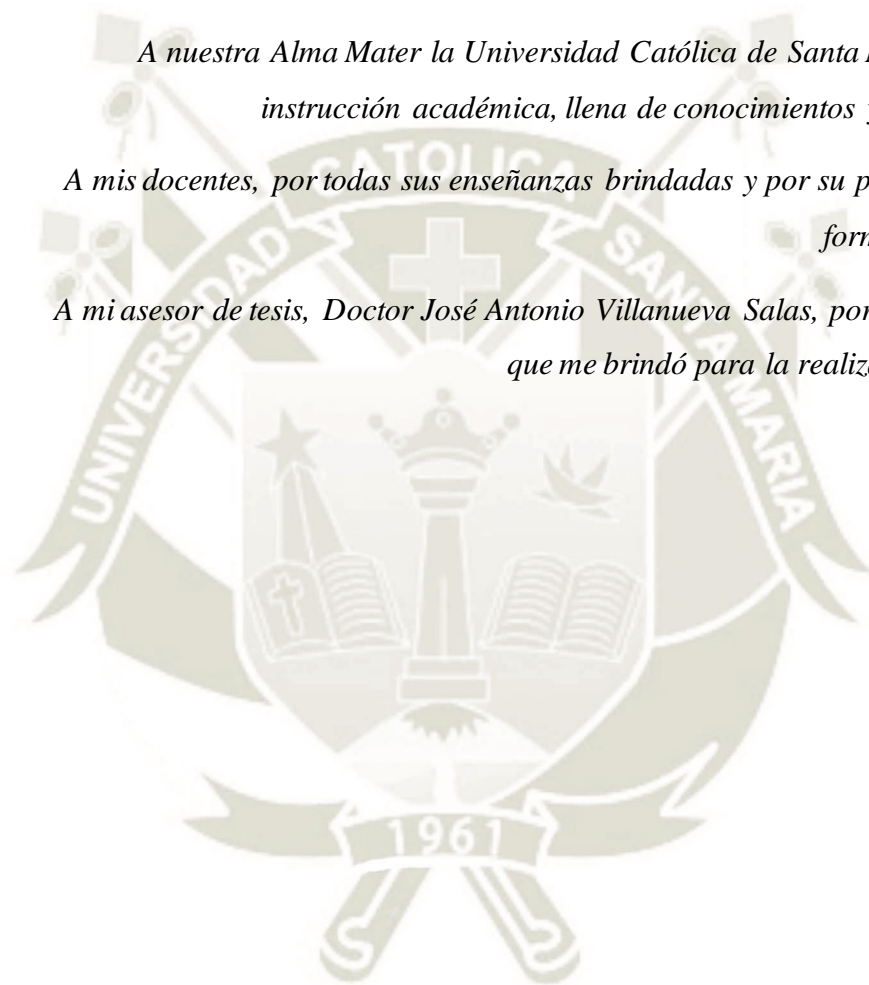
*A Dios por siempre cuidar de mí y por permitirme llegar hasta donde ÈL lo designe.*

*A mi familia por el cariño, paciencia y apoyo que me brindaron desde el inicio hasta el final de mi carrera profesional.*

*A nuestra Alma Mater la Universidad Católica de Santa María, por nuestra instrucción académica, llena de conocimientos y principios éticos.*

*A mis docentes, por todas sus enseñanzas brindadas y por su preocupación en mi formación académica.*

*A mi asesor de tesis, Doctor José Antonio Villanueva Salas, por la guía y consejos que me brindó para la realización de esta tesis.*



## RESUMEN

En pacientes con cáncer, el *cannabis sativa* se usa cada vez más como terapia médica para tratar el dolor crónico, las náuseas y vómitos. Sin embargo, la seguridad de comenzar un tratamiento con aceites de *cannabis* medicinal solo está respaldada parcialmente por la investigación disponible (1).

El objetivo de la presente investigación es llevar a cabo una revisión bibliográfica del efecto del aceite de *cannabis* frente a los síntomas del cáncer. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos consideradas con mejor exactitud y veracidad como Science Direct, Scopus, Pubmed, Cochrane Library, Spinger Link, PsychINFO, reportados entre los años 2018 al 2023. La calidad de la información recopilada fue sintetizada y leída críticamente. A raíz de la selección de artículos, se incluyeron un total de 7 investigaciones en esta tesis. Se logró mediante la realización de búsquedas y consultas sobre datos cuantitativos y cualitativos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, casos clínicos, evidenciar que la molécula de THC y CBD presente en la planta de *cannabis sativa* poseen efectos para tratar los síntomas relacionados con la enfermedad del cáncer. El *cannabis* medicinal (CM) es una alternativa terapéutica frente a los síntomas del cáncer debido a los efectos beneficiosos que posee en esta patología.

Se incluyeron siete estudios, la mayoría de los cuales demostraron efectos beneficiosos de los cannabinoides para la reducción de los síntomas de dolor y para las náuseas y vómitos.

En este trabajo se ha descrito que el uso del aceite de *cannabis* según bibliografía ha demostrado tener un efecto terapéutico beneficioso en la población de pacientes con cáncer, disminuyendo los síntomas de esta enfermedad crónica, como lo son el dolor, náuseas, vómitos y trastornos del sueño, así mejorando su calidad de vida de los pacientes; sin embargo, se requieren realizar mayores investigaciones para considerarlo seguro ya que la mayoría de los estudios no fueron homogéneos, tuvieron una pequeña muestra de pacientes y el tiempo en el que se realizó el estudio fue a corto plazo, por lo que se requiere mayor información para revisar la seguridad a largo plazo.

**Palabras clave:** *Cannabis* medicinal, THC, CBD, Cáncer

## ABSTRACT

In cancer patients, *cannabis* is increasingly being used as a medical therapy to treat chronic pain, nausea and vomiting. However, the safety of starting treatment with medical *cannabis* oils is only partially supported by the available research (1).

The objective of the present investigation is to carry out a study of the effect of *cannabis* oil against the symptoms of cancer. An exhaustive search of the published literature was carried out, the databases considered were Science Direct, Scopus, Pubmed, Cochrane Library, Springer Link, PsychINFO, between the years 2018 to 2023. The quality of the information collected was synthesized and critically read. As a result of the selection of articles, a total of 9 investigations were included in this thesis. The disearch was conducted by consultations on quantitative and qualitative data considering systematic reviews, clinical trials, clinical cases, to show that the THC and CBD molecule present in the *cannabis sativa* plant have effects to treat the symptoms related to cancer treatment. Medical *cannabis* (CM) is a therapeutic alternative against the symptoms of cancer due to the beneficial effects it has in this pathology. Seven studies were included, most of which demonstrated beneficial effects of cannabinoids in reducing pain symptoms and nausea and vomiting.

In this work it has been described that the use of cannabis oil, according to the literature, has shown to have a beneficial therapeutic effect in the population of cancer patients, reducing the symptoms of this chronic disease, such as pain, nausea, vomiting and sleep disorders. sleep, thus improving the quality of life of patients; However, further research is required to consider it safe since most of the studies were not homogeneous, they had a small sample of patients and the time in which the study was carried out was short-term, so more information is required. to review long-term safety.

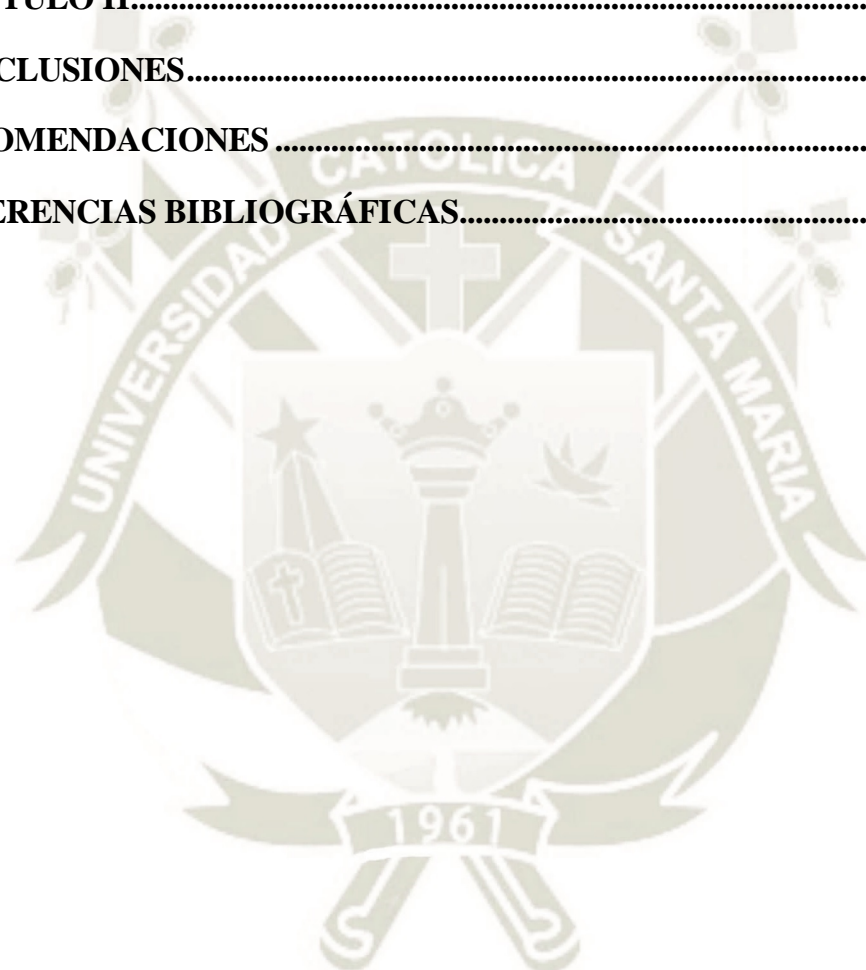
**Keywords:** Medical *cannabis*, THC, CBD, Cancer

## ÍNDICE GENERAL

<b>DEDICATORIA</b> .....	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>10</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>11</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>12</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>CAPÍTULO I</b> .....	<b>15</b>
<b>1. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>16</b>
<b>1.1 Bases de datos usadas</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2 Estrategia de recolección de datos</b> .....	<b>16</b>
<b>1.3 Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 OBJETIVO GENERAL:</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>18</b>
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1 CÁNCER</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1.1 Definición de cáncer</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1.2 Oncogénesis</b> .....	<b>19</b>
<b>3.1.3 Estadificación del cáncer</b> .....	<b>20</b>
<b>3.1.4 Relevancia mundial del cáncer</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1.5 Prevención</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1.6 Diagnóstico</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1.7 Tratamiento</b> .....	<b>28</b>
<b>3.2 <i>Cannabis sativa L.</i></b> .....	<b>30</b>

3.2.1	<i>Cannabis sativa</i> L.....	30
3.2.2	Descripción general de la planta.....	30
3.2.3	Descripción botánica.....	31
3.2.4	Clasificación taxonómica.....	32
3.2.5	Nombres comunes.....	34
3.2.6	Hábitat.....	34
3.2.7	Fitoquímica.....	34
3.3	EXTRACCIÓN DE RESINA DE CANNABINOIDES.....	38
3.3.1	Métodos de extracción de resina de cannabinoides.....	38
3.3.2	Usos de la planta de <i>Cannabis sativa</i> .....	40
3.3.3	Propiedades terapéuticas del <i>cannabis</i> medicinal.....	41
3.3.4	Toxicología.....	42
3.4	SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS SELECCIONADAS.....	43
3.4.1	Planta medicinal.....	43
3.4.2	ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	43
3.4.3	Resultados de los estudios.....	49
3.4.4	DISCUSIÓN.....	51
3.4.5	Sistema endocannabinoide.....	53
3.4.6	<i>Cannabis sativa</i> L. como alternativa para tratar la sintomatología del cáncer.....	55
3.4.7	Efectos adversos asociadas al consumo de <i>Cannabis sativa</i> medicinal.....	57
3.4.8	SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LAS INVESTIGACIONES DE EXTRACCIÓN DE RESINA DE CANNABIS.....	60
3.4.9	Aceite de <i>cannabis</i> .....	62
3.5	Administración.....	62
3.6	MARCO LEGAL DEL USO MEDICINAL DE CANNABIS EN EL PERÚ.....	63
3.6.1	LEY N.º 30681: LEY QUE REGULA EL USO MEDICINAL Y TERAPÉUTICO DEL <i>CANNABIS</i> Y SUS DERIVADOS.....	63

<b>3.6.2</b>	<b>DECRETO SUPREMO QUE APRUEBA EL REGLAMENTO DE LA LEY N.º 30681, LEY QUE REGULA EL USO MEDICINAL Y TERAPÉUTICO DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS .....</b>	<b>64</b>
<b>3.6.3</b>	<b>LEY N.º 31312: LEY QUE INCORPORA Y MODIFICA ARTÍCULOS DE LA LEY 30681.....</b>	<b>64</b>
<b>3.7</b>	<b>MARCO LEGAL DEL CANNABIS EN ESTADOS UNIDOS.....</b>	<b>65</b>
<b>3.8</b>	<b>Marco legal del uso de Cannabis sativa en América latina .....</b>	<b>68</b>
	<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>71</b>
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>72</b>
	<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>72</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>73</b>

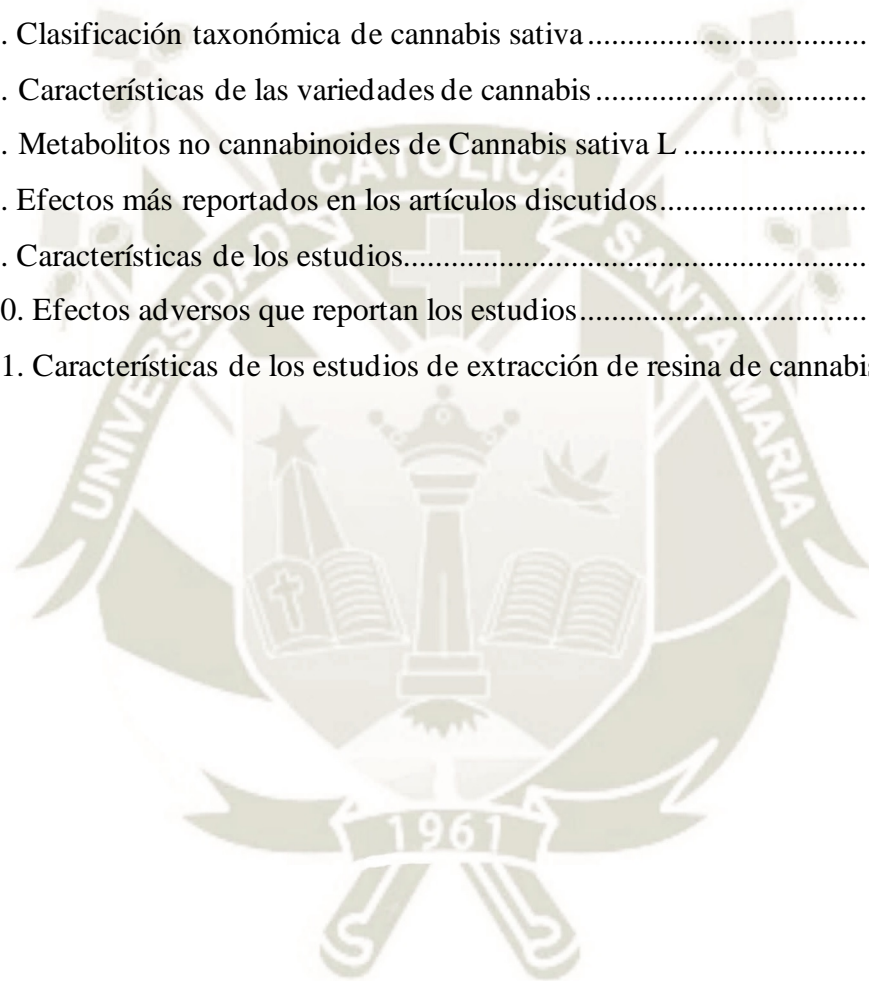


## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda.....	17
Figura 2. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (Mundo) en 2020, todos los cánceres, ambos sexos, todas las edades.....	22
Figura 3. Tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad (Mundo) en 2020, todos los cánceres, ambos sexos, todas las edades.....	23
Figura 4. Estrategias para prevenir el cáncer.....	24
Figura 5. Tricomas de cannabis sativa de la flor femenina.....	31
Figura 6. Taxonomía del cannabis según las tres especies.....	33
Figura 7. Estructura química de los principales cannabinoides presentes en la planta Cannabis sativa L.....	34
Figura 8. Propiedades terapéuticas del THC y CBD.....	37
Figura 9. Estructura química del THC, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol.....	53
Figura 10. Estructura química de la anandamida y el THC.....	54
Figura 11. Sistema endocannabinoide.....	55
Figura 12. Posibles formas del uso del aceite de cannabis en el tratamiento sintomatológico del cáncer.....	57
Figura 13. Efectos adversos del consumo de cannabis medicinal reportados por los estudios.....	60
Figura 14. Comparación del rendimiento de extracción (mg/g) mediante la aplicación de diferentes técnicas de extracción.....	60
Figura 15. Mapa mundial sobre la legalización del cannabis.....	68

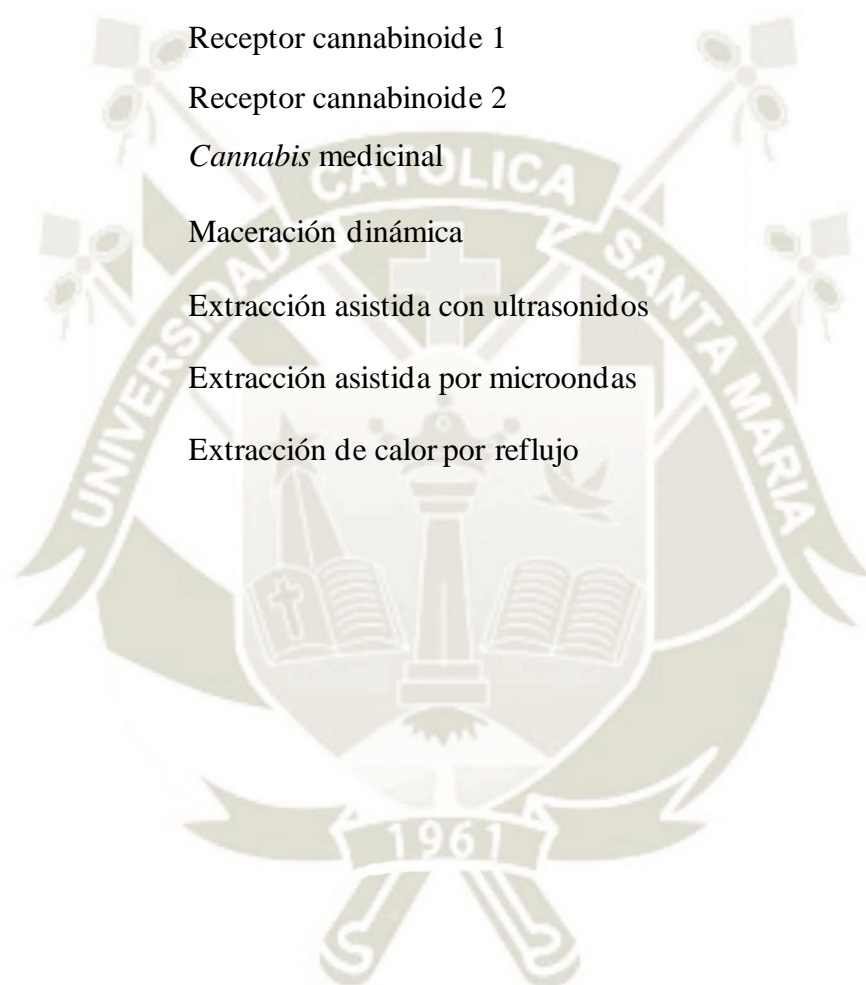
## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadios de clasificación del cáncer .....	21
Tabla 2. Recomendaciones para reducir el riesgo de cáncer y aumentar la supervivencia del World Cancer Research Fund (WCRF).....	25
Tabla 3. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer .....	29
Tabla 4. Cantidad referencial de THC y CBD expresada en $\mu\text{g. g}^{-1}$ de peso seco.....	32
Tabla 5. Clasificación taxonómica de cannabis sativa.....	32
Tabla 6. Características de las variedades de cannabis.....	33
Tabla 7. Metabolitos no cannabinoides de Cannabis sativa L .....	35
Tabla 8. Efectos más reportados en los artículos discutidos.....	44
Tabla 9. Características de los estudios.....	45
Tabla 10. Efectos adversos que reportan los estudios.....	58
Tabla 11. Características de los estudios de extracción de resina de cannabis .....	61



## LISTA DE ABREVIATURAS

THC	Tetrahidrocannabinol
CBD	Cannabidiol
OMS	Organización Mundial de la Salud
SEC	Sistema Endocannabinoide
SNC	Sistema nervioso central
CB1	Receptor cannabinoide 1
CB2	Receptor cannabinoide 2
CM	<i>Cannabis</i> medicinal
DM	Maceración dinámica
UAE	Extracción asistida con ultrasonidos
MAE	Extracción asistida por microondas
RHE	Extracción de calor por reflujo



## INTRODUCCIÓN

Los derivados de la planta de *cannabis sativa* se han empleado durante mucho tiempo en la industria, así como para usos recreativos y médicos. Los médicos europeos comenzaron a usar extractos de *cannabis* para tratar el tétanos, las convulsiones y las enfermedades mentales en el siglo XIX. El *cannabis* apareció por primera vez en la Farmacopea de los Estados Unidos en 1851 como analgésico, hipnótico y anticonvulsivo (2).

La planta se está estudiando actualmente porque se cree que tiene un excelente potencial terapéutico. La planta de *cannabis sativa* ya ha obtenido estatus legal en algunas naciones o estados tanto con fines terapéuticos como recreativos. Podemos usar como ejemplo los Países Bajos y Bélgica, que legalizaron el uso del *cannabis* para tratar los síntomas del cáncer, el SIDA, la esclerosis múltiple y el síndrome de Tourette (3).

Al *cannabis sativa* se le ha atribuido desde la antigüedad en diversas partes del mundo propiedades curativas, medicinales y recreativas, descubriendo más de 100 fitocannabinoides en la planta, siendo el cannabidiol (CBD) y el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) los cannabinoides más primordiales al que se le atribuye estas propiedades terapéuticas. Los cannabinoides actúan a través del sistema endocannabinoide, que incluye a los receptores cannabinoides CB1 y CB2.

Gracias a que se le atribuye efectos medicinales al *cannabis* como efecto terapéutico, se han realizado diversos estudios que demuestran la eficacia de los cannabinoides en relación al tratamiento de los síntomas de las terapias contra el cáncer que incluyen por ejemplo el dolor, náuseas, vómitos, ansiedad, depresión, insomnio, reducción de la calidad de vida, aumento de la discapacidad y efectos adversos en la función sexual, entre otros (4).

Todavía no existe un tratamiento ideal para todas estas comorbilidades, a pesar de que son bien conocidas y bien documentadas. Los analgésicos opioides generalmente se usan para tratar el dolor relacionado con el cáncer, sin embargo, el *cannabis* medicinal (CM) es una alternativa eficaz a los fármacos basados en opioides. No obstante, existe una brecha de conocimiento en el estudio del *cannabis*, particularmente para tratar el dolor relacionado con el cáncer, y los resultados son controversiales, debido que su uso para varios síntomas e indicaciones no está respaldado por ninguna evidencia (4,5).

Los efectos de los cannabinoides sobre los síntomas del cáncer se han estudiado recientemente en una pequeña cantidad de ensayos controlados aleatorios e incluso en cohortes más pequeñas. Estos hallazgos dieron como resultado una recomendación débil para el uso de cannabinoides para tratar el dolor del cáncer. Aunque estos estudios fueron ensayos controlados aleatorios, la

mayoría de ellos tenían tamaños de muestra pequeños, lo que requiere una mayor investigación adicional (4).

Por este motivo, este trabajo de investigación tuvo como finalidad la recopilación de datos del uso del aceite medicinal de *cannabis sativa* como tratamiento terapéutico principalmente para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad del cáncer.





# CAPÍTULO I

## 1. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La metodología para elaborar el siguiente trabajo consistió en una revisión de información donde se encontró estudios observacionales prospectivos y ensayos clínicos sobre el uso del aceite de cannabis con fines paliativos en pacientes oncológicos.

### 1.1 Bases de datos usadas

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura publicada en las principales bases de datos consideradas con mejor exactitud y veracidad como Science Direct, Scopus, Pubmed, Cochrane Library, Springer Link, PsychINFO, reportados entre los años 2018 al 2023, a partir de artículos de investigación científica sobre el efecto del cannabidiol (CBD) y el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) contenida en el aceite de *cannabis* presente en la planta *Cannabis Sativa L.* frente a los síntomas producidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer. La pregunta de investigación para realizar este proceso metodológico fue la siguiente: ¿Tendrá el THC (tetrahidrocannabinol) y el CBD (cannabidiol) un efecto beneficioso para el tratamiento sintomatológico del cáncer?

### 1.2 Estrategia de recolección de datos

Para asegurar la sensibilidad del proceso de una búsqueda exhaustiva se definieron como descriptores los siguientes términos a partir de la pregunta de investigación “*cannabis medicinal*”, “THC”, “CBD”, “cancer”.

A través de la búsqueda bibliográfica se diseñó un protocolo el cual está diseñado para incorporar los términos señalados con los operadores booleanos: [(“cancer” OR “*cannabis medicinal*”) AND (“THC” OR “CBD” OR “*cannabis medicinal*”) AND (“cancer” OR “THC” OR “CBD”)].

### 1.3 Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron artículos científicos publicados en las bases de datos. Como criterios de inclusión se seleccionó todos los estudios cuyas investigaciones tuvieran una orientación basada en el título de esta investigación, con un límite de tiempo entre enero del año 2018 y julio del año 2023 siendo referida a los datos encontrados sobre los pacientes que se les ha administrado el cannabis medicinal, así mismo, se incluyó artículos publicados en idioma inglés o español.

Se analizarán los diferentes artículos científicos que traten los diferentes tipos de cáncer

(mama, próstata, ovario, colorrectal, páncreas, entre otros), el tipo de paciente son pacientes oncológicos avanzados, mayores de edad que recurren al cannabis medicinal para reducir los síntomas de la enfermedad, así mismo se incluirá estudios que abarquen un número pequeño de casos clínicos, así como un número grande de pacientes en un estudio clínico.

Entre los diseños de los estudios se incluyó ensayos clínicos y estudios observacionales.

Los criterios de exclusión fueron los artículos que no incluyan los fitocannabinoides como el THC o el CBD, así mismo, artículos que no hayan usado aceite de *cannabis* para el tratamiento sintomatológico del cáncer y también se excluyó estudios realizados en población no oncológica.

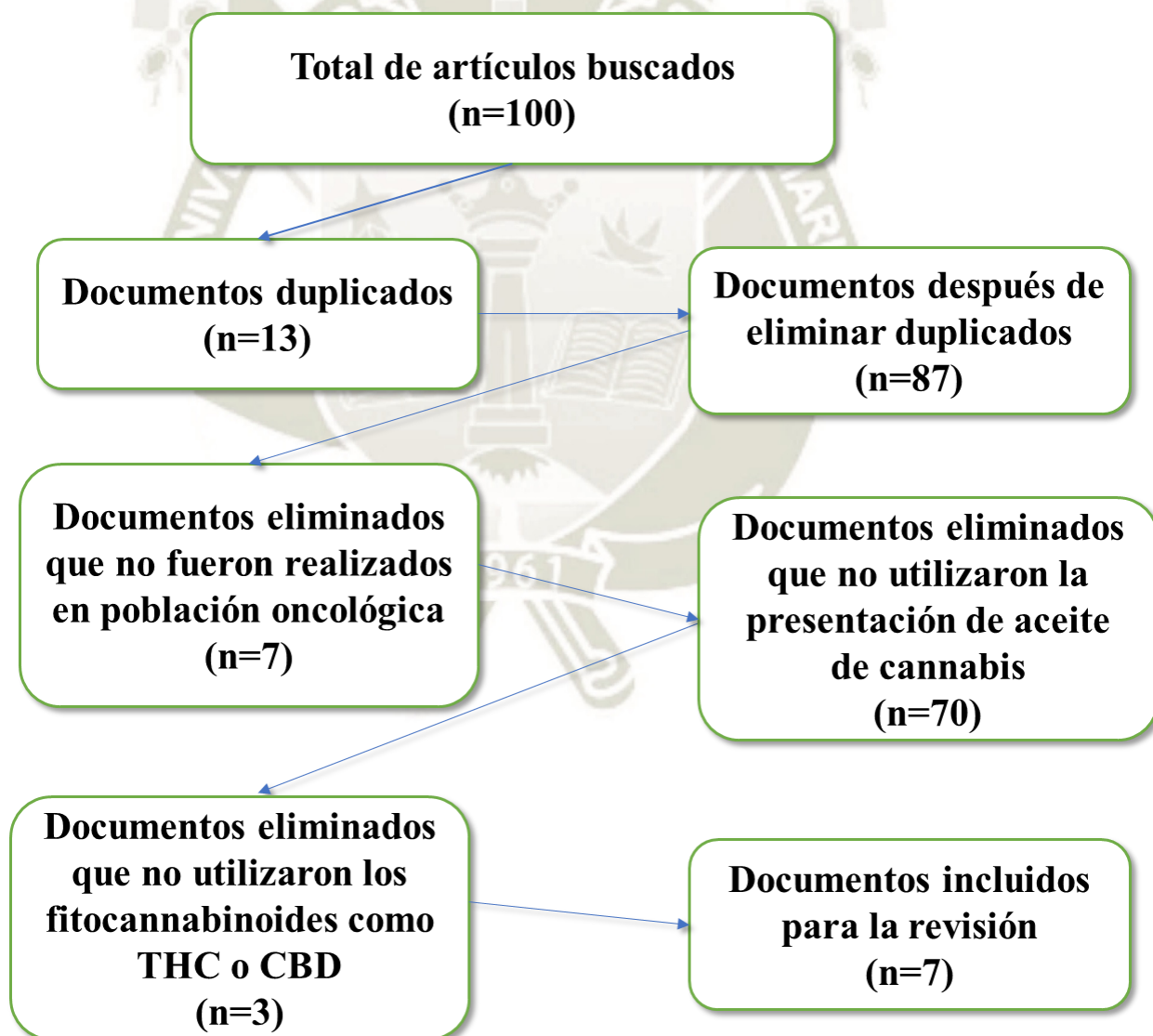


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda. (Elaboración propia)

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GENERAL:

Realizar una revisión bibliográfica y analizar estratégicamente la información de la evidencia científica sobre los reportes del manejo de la sintomatología del cáncer para describir si el *cannabis* medicinal tiene un efecto beneficioso sobre los síntomas ocasionados por el cáncer mediante la utilización del aceite de *cannabis*.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir y discutir los métodos más usados para la obtención del aceite de *cannabis* mediante revisión bibliográfica.
- Resumir y discutir el efecto terapéutico del 9-tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD) para el tratamiento sintomatológico del cáncer.
- Describir y discutir los beneficios terapéuticos reportados con mayor efecto del aceite de *cannabis* en el tratamiento de la sintomatología del cáncer.

## 3. MARCO TEÓRICO

### 3.1 CÁNCER

#### 3.1.1 Definición de cáncer

El cáncer es una alteración caracterizada por un crecimiento patológico de tejido, que surge de una proliferación persistente y prolongada de células anormales que conducen a una patología, determinada por una invasión agresiva y la destrucción de los tejidos corporales (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como una enfermedad que se puede originar en cualquier órgano o tejido del cuerpo, un sello distintivo del cáncer es su rápida proliferación de células anormales que se propagan e invaden partes cercanas u otros órganos, proceso conocido como “metástasis” (7).

El cáncer se produce cuando las células normales se transforman en células tumorales a través de un proceso de varios pasos que a menudo implica la progresión de lesiones precancerosas a tumores malignos. Estos cambios resultan de la interacción entre los factores genéticos del individuo afectado con tres tipos de factores externos: (8)

- **Carcinógenos físicos:** como las radiaciones ultravioletas e ionizantes.
- **Carcinógenos químicos:** como sustancias contenidas en el humo de tabaco, las aflatoxinas que contaminan los alimentos y el arsénico presente

en el agua de bebida.

- **Carcinógenos biológicos:** como determinados virus, bacterias y parásitos. La incidencia de cáncer aumenta significativamente con la edad, debido a la acumulación de los factores de riesgo para algunos tipos de cáncer. Además de esta acumulación, se le agrega la deficiencia de los mecanismos para la reparación celular que también disminuye con la edad (8).

Hoy en día existen varios tratamientos disponibles para tratar el cáncer, por ejemplo: quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia, terapia hormonal (9).

### 3.1.2 Oncogénesis

Se conoce como protooncogén a una clase de genes en nuestro cuerpo la cual se encarga de la división celular. Cuando una mutación activa un protooncogén, se convierte en un oncogén, lo que provoca una división y multiplicación celular incontrolable y tiene el potencial de provocar cáncer. Algunos oncogenes funcionan de manera muy similar al pedal del acelerador de un automóvil, impulsando a las células a dividirse repetidamente. Otros hacen que la célula se divida sin control (73).

Los oncogenes producen proteínas que fomentan la pérdida del control del crecimiento, la proliferación rápida, la inestabilidad genética, la evasión de la apoptosis y promueven la metástasis. En última instancia, las mutaciones de oncogén y genes supresores tumorales (GST) aumentan la supervivencia y proliferación celular, lo que ayuda al desarrollo de tumores (74).

En la mayoría de los tumores están presentes cambios en GST y oncogenes. Numerosos oncogenes que se sabe que existen, que descienden de protooncogenes, son cruciales para la comunicación de señales relacionadas con el crecimiento celular desde el microambiente extracelular al ADN. Por otro lado, otros oncogenes o mutaciones en GST dan como resultado la síntesis incorrecta de factores de transcripción que pueden desencadenar la transformación. Entre los productos que son codificados por otros oncogenes se encuentran las proteínas relacionadas con la apoptosis, las proteínas G, las proteínas quinasas citoplasmáticas y los factores de crecimiento o sus receptores (74).

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes mediante diversos mecanismos:

- 1) Una ligera alteración en el gen puede dar como resultado una proteína

hiperactiva, o se puede cambiar el promotor para causar un exceso de proteína.

2) Una sobreabundancia de proteína resulta de la amplificación genética.

3) El gen puede moverse mediante reubicación cromosómica, fusionarse con otro gen que sea transcripción activa o puede moverse cerca de una secuencia reguladora (74).

### **3.1.3 Estadificación del cáncer**

La estadificación describe el grado de la enfermedad en cuanto al tamaño del tumor y si el cáncer se ha diseminado. Conocer el estadio del cáncer ayudará a los médicos a saber qué tan grave es la enfermedad y qué posibilidades tiene de sobrevivir, decidir cuál es el mejor tratamiento para el paciente y buscar estudios que brinden alternativas terapéuticas (75).

#### **Sistemas para describir el estadio**

La mayoría de los sistemas de estadificación tienen la siguiente información.

- La ubicación en el cuerpo donde se desarrolló el tumor por primera vez.
- Tamaño del tumor.
- Si los ganglios linfáticos cercanos han sido afectados por el cáncer
- Si el cáncer se ha diseminado a otras áreas del cuerpo (75).

#### **3.1.3.1 Sistema de estadificación tumor, ganglio linfático, metástasis (TNM)**

El TNM es el sistema de estadificación más utilizado a nivel mundial. En el informe de patología es donde probablemente encontrará estas descripciones. Las letras del sistema TNM representan las palabras en inglés tumor (T), node (N) y metástasis (M).

- La T representa el tamaño del tumor. El tumor más grande se conoce como tumor primario.
- La N representa la cantidad de ganglios linfáticos cancerosos en el área.
- La letra M denota la presencia de metástasis, que muestran que el cáncer se ha extendido más allá del tumor primario en el cuerpo.

El sistema TNM agrega números a cada letra para proporcionar detalles adicionales sobre el cáncer que se describe (75).

#### **Tumor primario (T)**

TX: Es imposible medir el tumor primario.

T0: No hay rastros del tumor primario.

T1, T2, T3 y T4: T indica el tamaño o la extensión del tumor.

El número que sigue a la letra T indica el tamaño del tumor o el grado de diseminación a los tejidos cercanos (75).

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

NX: El cáncer en los ganglios linfáticos cercanos no se puede detectar.

N0: Los ganglios linfáticos cercanos están libres de cáncer.

N1, N2, N3: Indica la cantidad y ubicación de los ganglios linfáticos cancerosos (75).

### **Metástasis distante (M)**

MX: La metástasis es imposible de medir.

M0: El cáncer no ha hecho metástasis a otros órganos del cuerpo.

M1: Otros órganos del cuerpo se han visto afectados por la propagación del cáncer (75).

#### **3.1.3.2 Otras formas de describir el estadio**

El sistema TNM ayuda a proporcionar una descripción exhaustiva del cáncer. Sin embargo, las combinaciones TNM se dividen en cinco etapas más genéricas para muchos tipos de cáncer como se describe en la Tabla 1 (75).

*Tabla 1. Estadios de clasificación del cáncer*

Estadio	Significado
Estadio 0	Hay células anormales, pero no han invadido el tejido cercano.
Estadio I, estadio II y estadio III (también se usa: estadio 1, estadio 2 y estadio 3)	Hay cáncer. El tamaño del tumor canceroso y su distribución por los tejidos circundantes aumenta a medida que aumenta el número.
Estadio IV (estadio 4)	La propagación del cáncer ha afectado a otras partes distantes del cuerpo.

#### **3.1.4 Relevancia mundial del cáncer**

El cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo, con casi 10 millones de muertes por la enfermedad en 2020. En términos de casos nuevos, los cánceres más comunes reportados por la OMS en 2020 fueron: (8)

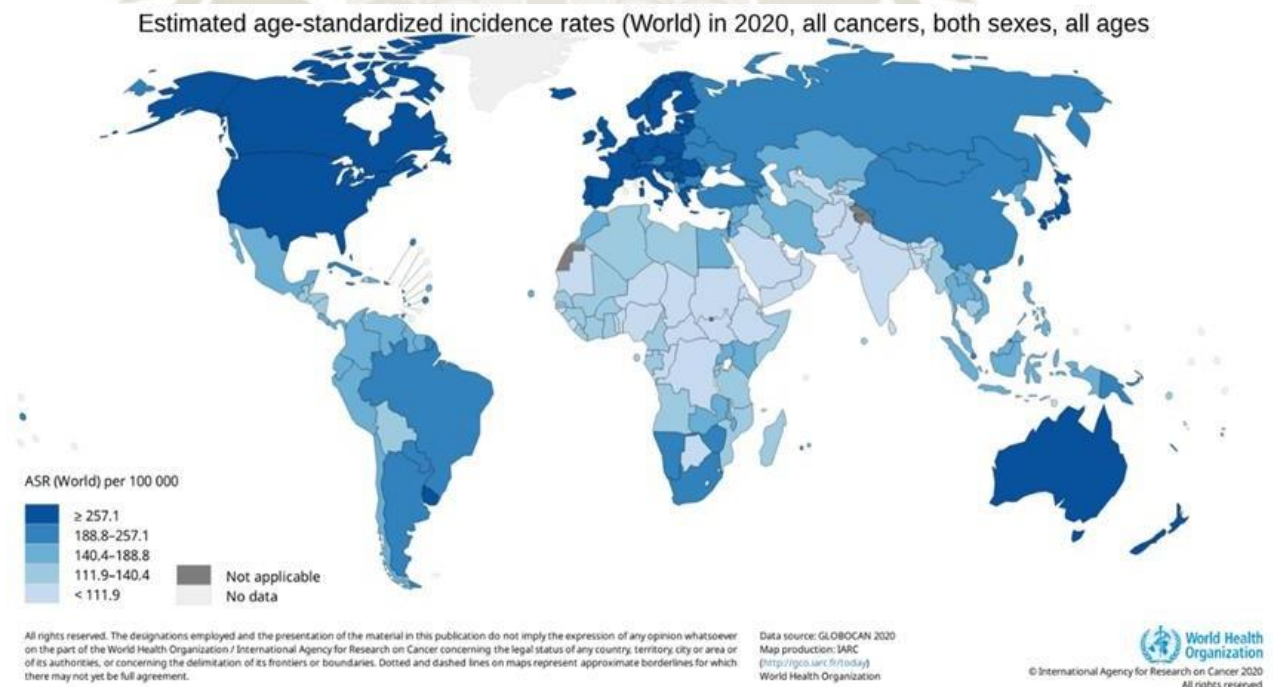
- Mama (2,26 millones de casos)
- Pulmón (2,21 millones de casos)
- Colorrectal (1,93 millones de casos)
- Próstata (1,41 millones de casos)
- Piel (distinto del melanoma) (1,20 millones de casos)
- Gástrico (1,09 millones de casos).

Los tipos de cáncer que ocasionaron más muertes en 2020 son:

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

En general, la carga de incidencia y mortalidad por cáncer está aumentando rápidamente en todo el mundo; viéndose reflejado el envejecimiento y el crecimiento de la población como cambios en la incidencia y prevalencia de importantes factores de riesgo de cáncer, algunos de los cuales están relacionados con el desarrollo socioeconómico.

Se estima que el número mundial de casos de cáncer alcance los 28,4 millones para 2040, es decir, un aumento del 47 % con respecto al 2020. Como se aprecia en la Figura 2 las regiones con tasas relativamente altas de cáncer en la actualidad son los continentes de Norte América, Europa y Oceanía a comparación de América latina, África y Asia (10).



*Figura 2. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (Mundo) en 2020, todos los cánceres, ambos sexos, todas las edades. (Referencia: OMS)*

Se estima que hubo 19,3 millones de casos nuevos y 10 millones de muertes por cáncer en todo el mundo en el año 2020. Así mismo la proporción de

muerres por cáncer en Asia es de un 58,3 %, en Europa un 19,6% de las muertes por cáncer, en América con el 14,2%, y África con un 7,2 % de mortalidad a nivel mundial como se observa en la Figura 3 (10).

Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages

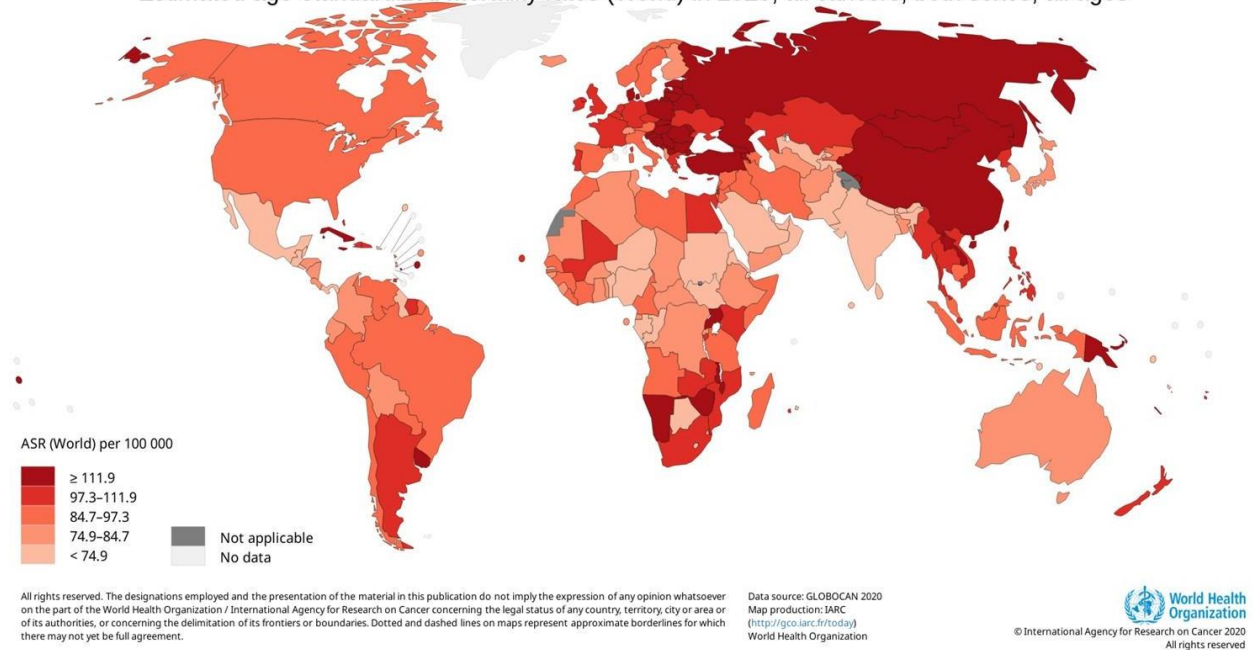


Figura 3. Tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad (Mundo) en 2020, todos los cánceres, ambos sexos, todas las edades (Referencia: OMS)

### 3.1.5 Prevención

El cambio en el modo de vida es el tratamiento de mayor importancia y uno de los pasos decisivos para reducir el riesgo de contraer cáncer, esto comprende evitar el consumo de tabaco; realizar actividad física de manera regular; mantener un peso corporal adecuado; tener una alimentación balanceada y saludable que incluya frutas y hortalizas; evitar o reducir el consumo de alcohol; evitar la radiación ultravioleta o protegerse de la luz solar, en la Figura 4 se muestran estas estrategias para prevenir el cáncer (8).

El tabaco es el culpable del 87 % de las muertes por cáncer de pulmón. Fumar es el factor principal en todos los modelos de predicción de riesgo individual para el cáncer de pulmón. Entre el 80 % y el 90 % de los cánceres de esófago, laringe y cavidad oral están relacionados con los efectos del tabaco solo o en combinación con el alcohol. También es un factor significativo en estas enfermedades. El consumo de tabaco está relacionado con entre el 25 % y el 30 % de todos los cánceres (11).



Figura 4. Estrategias para prevenir el cáncer (Elaboración propia)

El consumo de alcohol se ha relacionado con un mayor riesgo de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, hígado, colorrectal y mama. El desarrollo de cirrosis hepática es probablemente el mecanismo por el cual el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer primario de hígado. Independientemente del tipo de bebida consumida, el mayor riesgo de cáncer colorrectal también parece estar asociado con la cantidad de alcohol consumido. El cáncer de mama también se ha asociado con un ligero aumento del riesgo. Después de usarlo durante al menos diez años, el riesgo de desarrollar cáncer de esófago se reduce en un 60 %.

Ingerir alcohol y fumar, juntos aumenta los efectos nocivos de cada sustancia, por lo que existe una relación entre ellos y un aumento significativo en el

riesgo de cáncer del tracto digestivo superior y del tracto respiratorio (11).

Se cree que alrededor del 30 % de las muertes relacionadas con el cáncer están relacionadas con la dieta y la nutrición. El aumento del consumo de frutas y verduras parece reducir el riesgo de desarrollar una serie de cánceres, en particular los de páncreas, esófago, estómago, colon y recto, según una serie de estudios epidemiológicos. Algunos cánceres son probablemente provocados por la carne roja, particularmente la carne procesada. Se ha relacionado un menor riesgo de cánceres colorrectales y digestivos con los cereales integrales y ricos en fibra. Con mecanismos de acción complementarios y superpuestos, las frutas y verduras contienen una variedad de sustancias que pueden ser anticancerígenas. En consecuencia, el uso de estos productos ayuda a detener o retrasar el desarrollo de algunos tipos de cáncer (11).

Hay pruebas que indican que realizar actividad física regular reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama, endometrio, colon y próstata. Cuanta más actividad física realiza una persona, mayor es el efecto protector que tiene sobre el riesgo de cáncer. Sin embargo, las personas con enfermedades cardiovasculares deben moderar esta recomendación. La actividad física regular parece tener un efecto preventivo independiente del índice de masa corporal para algunos tipos de cáncer (11).

A continuación, en la Tabla 2 se describen las recomendaciones del World Cancer Research Fund (WCRF) internacional en relación con la dieta, la alimentación, el peso y el ejercicio físico, para reducir el riesgo de cáncer y aumentar la supervivencia del cáncer (12).

*Tabla 2. Recomendaciones para reducir el riesgo de cáncer y aumentar la supervivencia del World Cancer Research Fund (WCRF)*

#### Recomendaciones para reducir el riesgo de cáncer y aumentar la supervivencia del World Cancer Research Fund (WCRF)

- Mantenga un índice de masa corporal entre 21 y 23 y mantenga el peso dentro de los límites normales. Disminuya la expansión de su cintura y el aumento de peso a medida que envejece.

- Realice al menos 30 minutos de ejercicio diario de intensidad moderada, como una caminata rápida.
- Limite su consumo de alimentos con alto contenido de grasa, azúcar, u otros ingredientes que producen energía. Limite su consumo de bebidas azucaradas y "comidas rápidas" o consúmalas con moderación.
- Aumente la ingesta de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras (5 raciones diarias). No comas tanto almidón refinado.
- Limite su consumo de carne roja (res, cerdo y cordero) y manténgase alejado de la carne procesada (carne que ha sido ahumada, curada, salada o conservantes químicos agregados).
- Idealmente, no se debe consumir alcohol, o si se consume, debe consumirse con moderación.
- No consumir más de 6 g de sal al día.
- No consumir suplementos dietéticos.
- Todos los sobrevivientes de cáncer deben recibir apoyo nutricional y, a menos que se especifique lo contrario, cumplir con las pautas dietéticas, de peso saludable y de actividad física.

### **3.1.6 Diagnóstico**

Para poder diagnosticar el cáncer, primero el médico puede preguntarle sobre su historial médico personal y familiar y realizarle un examen físico. El médico también puede ordenar pruebas de laboratorio como los análisis de sangre y orina; estudios por imágenes como radiografías, imágenes por resonancia magnética, ecografías y tomografía computarizada; y otras pruebas como la biopsia, que a menudo es la única forma de saber con certeza si se trata de cáncer (13).

#### **Pruebas de laboratorio**

Ciertos niveles químicos en el cuerpo, ya sean altos o bajos, pueden ser una indicación de cáncer. Como resultado, las pruebas que miden estas sustancias en la sangre, la orina u otros fluidos corporales ayudan a los médicos a hacer un diagnóstico. Sin embargo, los resultados de laboratorio anormales no siempre indican cáncer (13).

Para buscar marcadores tumorales, algunas pruebas de laboratorio

examinan muestras de sangre o tejido. Los marcadores tumorales son sustancias que las células del cuerpo, incluidas las células cancerosas, producen en respuesta al cáncer. La mayoría de los marcadores tumorales son producidos tanto por células normales como cancerosas, pero las células cancerosas se producen en cantidades significativamente mayores (13).

### **Pruebas con imágenes**

Las pruebas de imágenes para ayudar a los médicos a encontrar tumores. Hay varios métodos para crear estas imágenes:

- **Tomografía computarizada (TC)**

Una máquina de rayos X conectada a una computadora se usa en una tomografía computarizada para tomar una serie de imágenes de los órganos desde varias perspectivas. A partir de estas imágenes, se producen imágenes tridimensionales detalladas del interior del cuerpo humano (13)

- **Resonancia magnética**

En una resonancia magnética, el cuerpo se fotografía en secciones utilizando ondas de radio y un imán potente. Para distinguir entre tejidos sanos y enfermos, estas secciones se utilizan para producir imágenes detalladas del interior del cuerpo (13).

- **Gammagrafía ósea**

La gammagrafía ósea es un tipo de imagen que estudia la presencia de tejido óseo dañado o anormal. Podría emplearse para identificar tumores óseos metastásicos u otros tipos de cáncer que se hayan propagado a los huesos (13).

- **Ecografía**

Las ondas de sonido de alta energía, inaudibles para los humanos, se utilizan en la ecografía. Las ondas sonoras "hacen eco" en los tejidos. El eco resultante pasa a una computadora, que crea imágenes de varias partes del cuerpo. Un ultrasonido o sonograma es el nombre de este método (13).

- **Rayos x**

Las imágenes del interior del cuerpo se producen mediante rayos X utilizando pequeñas cantidades de radiación. Se coloca al

paciente y un técnico auxiliar de rayos X apunta el haz de rayos X al área adecuada del cuerpo. El paciente deberá quedarse quieto y posiblemente dejar de respirar durante un breve período de tiempo mientras se toman las imágenes (13).

### **Biopsia**

La mayoría de las veces, el diagnóstico de cáncer requiere biopsias. El acto de realizar una biopsia implica que el médico tome una muestra de tejido. Un patólogo examina el tejido bajo el microscopio y también realiza pruebas adicionales para determinar si el tejido es canceroso. En un informe de patología que incluye los detalles del diagnóstico, el patólogo resume los hallazgos. Los informes de patología son cruciales para hacer un diagnóstico de cáncer y seleccionar el mejor curso de tratamiento (13)

### **3.1.7 Tratamiento**

El tratamiento depende del tipo de cáncer y de su progresión, no obstante, la mayoría de las personas reciben una combinación de tratamientos, como cirugía y quimioterapia o radiación (14).

Los tipos de tratamiento más comunes para tratar el cáncer son:

- **Cirugía**

La cirugía es un procedimiento en el que un cirujano extirpa el cáncer del cuerpo. Dependiendo del tipo del cáncer y que tan desarrollado esté, la cirugía puede utilizarse para extirpar todo el tumor, reducir el tumor o aliviar los síntomas que producen el cáncer como la presión o dolor que causa el tumor (15).

- **Inmunoterapia**

La inmunoterapia es un tipo de tratamiento para el cáncer que ayuda al sistema inmunitario a combatir los tumores.

El sistema inmune detecta y destruye las células anormales, impidiendo o frenando el crecimiento de muchos tipos de cánceres (16).

- **Quimioterapia**

La quimioterapia es un tratamiento contra el cáncer que usa medicamentos para matar las células cancerosas. Actúa deteniendo o retardando el crecimiento de las células cancerosas que crecen y

se dividen rápidamente. La quimioterapia se utiliza para reducir el riesgo de que el cáncer regrese, para detenerlo o retardar su crecimiento, así como también se usa para encoger los tumores para el alivio de los síntomas que causan dolor (17).

- **Radioterapia**

Es un tipo de tratamiento contra el cáncer que consiste en usar altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y disminuir los tumores al dañar el ADN dejando de dividirse o muriendo.

Esta es una terapia que requiere días o semanas de tratamiento para que el ADN se dañe lo suficiente como para matar las células cancerosas (18).

### 3.1.7.1 Efectos secundarios del tratamiento del cáncer

Puede haber efectos secundarios tanto del cáncer como de los tratamientos contra el cáncer. Los efectos secundarios son problemas que surgen cuando un tratamiento afecta tejidos u órganos sanos. Para que pueda obtener la atención y el tratamiento que necesita para controlarlos, debe informar a su equipo de atención médica sobre cualquier efecto secundario y cambio que note.

Los efectos secundarios más comunes del tratamiento del cáncer son dolor, náuseas y vómitos, pérdida de apetito, anemia, sangrado, estreñimiento, infección, problemas para conciliar el sueño, fatiga, entre otros efectos como se puede apreciar en la Tabla 3 (19).

*Tabla 3. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer (Fuente: Instituto Nacional del Cáncer) (19)*

Efectos secundarios del tratamiento del cáncer	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anemia</li> <li>○ Caída del pelo (alopecia)</li> <li>○ Cambios en la piel y en las uñas</li> <li>○ Cuestiones de fecundidad en los hombres</li> <li>○ Cuestiones de fecundidad en las mujeres</li> <li>○ Delirio</li> <li>○ Diarrea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Infección y neutropenia</li> <li>○ Linfedema</li> <li>○ Náuseas y vómitos</li> <li>○ Problemas de los nervios (neuropatía periférica)</li> <li>○ Problemas de memoria o de concentración</li> <li>○ Problemas en la boca y en la garganta</li> </ul>

- |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dolor</li> <li>○ Edema</li> <li>○ Estreñimiento</li> <li>○ Falta de apetito</li> <li>○ Fatiga</li> <li>○ Inmunoterapia y la inflamación de órganos</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Problemas para dormir</li> <li>○ Problemas de salud sexual en hombres</li> <li>○ Problemas de salud sexual en mujeres</li> <li>○ Problemas urinarios y de vejiga</li> <li>○ Sangrado y moretones (trombocitopenia)</li> <li>○ Síntomas pseudogripales</li> </ul> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

A pesar de los diferentes tratamientos que existen hoy en día contra el cáncer, todavía se siguen estudiando diferentes opciones de tratamientos, considerando las fuentes naturales como diferentes plantas como por ejemplo la planta de *Cannabis sativa*, que puede ayudar a controlar mejor el dolor y otros síntomas relacionados al cáncer en los casos donde los fármacos tradicionales no responden con efectividad.

### 3.2 *Cannabis sativa L.*

#### 3.2.1 *Cannabis sativa L.*

*Cannabis sativa L.*, también conocida como cáñamo, es una planta anual que se cultiva desde la antigüedad principalmente en Asia Central (India y China), donde se ha utilizado como fuente de alimento, aceite, fibra y medicina, con fines de entretenimiento y religiosos.

Contiene una variedad de sustancias químicamente energéticas, incluidos alcaloides, flavonoides, terpenoides y cannabinoides. Las sustancias más potentes son los compuestos terpenofenólicos conocidos como cannabinoides, que se acumulan principalmente en la cavidad de los tricomas de las flores femeninas. El *trans-9-tetrahidrocannabinol* (D9-THC), el principal cannabinoide responsable de los efectos psicoactivos, es el más potente de los más de 100 cannabinoides que se han descubierto hasta ahora (20).

#### 3.2.2 Descripción general de la planta

*Cannabis sativa L.* contiene muchos compuestos químicamente activos como los cannabinoides, terpenos (como el mirceno, cariofileno y pineno) y flavonoides. Los compuestos más importantes son los cannabinoides (compuestos terpenos-fenólicos) que se almacenan en los tricomas de las flores femeninas que se observa en la Figura 5 (20).



Figura 5. Tricomas de *cannabis sativa* de la flor femenina (Fuente: royal queen seeds)

Se describieron tres especies hipotéticas de *cannabis*, *Cannabis sativa* Linnaeus, *Cannabis indica* Lamarck y *Cannabis ruderalis* Janisch, en términos de clasificación taxonómica. La altura y la cantidad de sustancias psicoactivas en estas tres especies son fundamentalmente diferentes entre sí (20).

De los más de 100 cannabinoides identificados hasta la fecha, el más potente es el 9-tetrahidrocannabinol (THC), que es el principal responsable de los efectos psicoactivos (20).

### 3.2.3 Descripción botánica

El origen de esta planta remota en Asia; es una hierba dioica, anual de tallo erguido, recto y rígido; de apariencia áspera y de color verde oscuro. Logra alcanzar los 4 metros de altura, presenta hojas palmadas, la cual cada una posee de 3 a 9 folíolos angostos productores de resina. Incluye tres grupos: *sativa*, *indica* y *ruderalis*, la diferencia entre ellos es según su tamaño, composición química, variación de hojas y tipo de semillas (21,22, 66).

En relación al porcentaje de cannabinoides, este depende de la parte de la planta a utilizar, ya sean flores, tallos, hojas, semillas o raíces. Teniendo las flores la mayor concentración de los cannabinoides con un 38,15 % de THC, 4,80 % de CBD y 0,05 % de CBN más que en las hojas, siendo esta parte la más óptima para los procesos de extracción (23).

A continuación, en la Tabla 4 se observa la cantidad referencial de THC y CBD presente en las diferentes partes de la planta *Cannabis sativa*, expresada en  $\mu\text{g} \cdot \text{g}^{-1}$  de peso seco (23).

Tabla 4. Cantidad referencial de THC y CBD expresada en  $\mu\text{g. g}^{-1}$  de peso seco (23)

	<b>Raíz</b>	<b>Semilla</b>	<b>Tallo</b>	<b>Hojas</b>	<b>Flor</b>
<b>THC</b>	-	3-29	196-475	2000	76300
<b>CBD</b>	14,3	67-244	179	1790	8590

### 3.2.4 Clasificación taxonómica

Su clasificación botánicamente fue realizada por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. En la Tabla 5 se observa la clasificación taxonómica del *Cannabis sativa* (22).

Tabla 5. Clasificación taxonómica de *cannabis sativa* (Elaboración propia)

<b>Reino</b>	Plantae
<b>Clase</b>	Dicotiledoneas
<b>Orden</b>	Urticales
<b>Familia</b>	Cannabaceae
<b>Género</b>	<i>Cannabis</i>
<b>Especie</b>	<i>Sativa</i>
<b>Subespecie</b>	<i>C. sativa</i> L. subsp. <i>Sativa</i>

#### 3.2.4.1 Clasificación taxonómica por tipo de variedades

Se identificaron tres variedades de *C. sativa* L.: *sativa*, *indica* y *ruderalis*, observándose en la Figura 6 la diferencia en la taxonomía entre las especies.

*Cannabis sativa* es el más cultivado y se caracteriza por el alto contenido de cannabinoides; por otro lado, el *cannabis indica* tiene principios activos, pero en menor cantidad que el *cannabis sativa*; finalmente, *cannabis ruderalis* no posee principios activos (23).

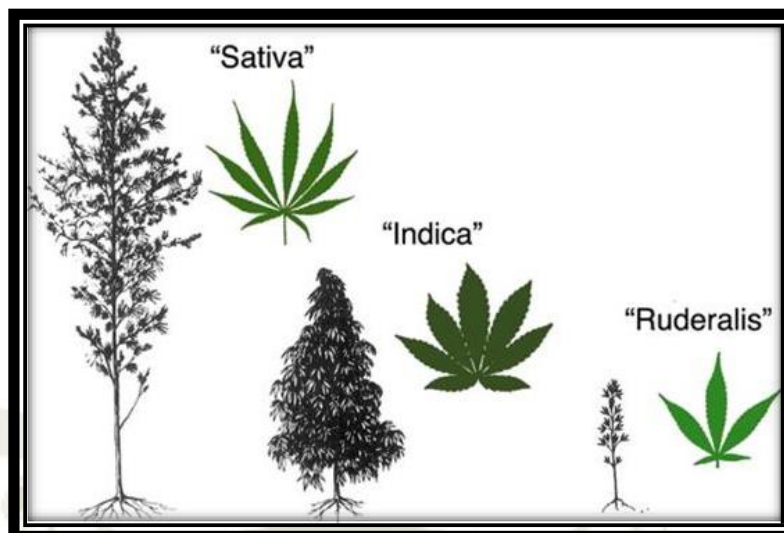


Figura 6. Taxonomía del cannabis según las tres especies (24)

A continuación, en la Tabla 6 se describe las características de los tres tipos de variedades de la planta de cannabis donde describe la morfología de las hojas, el tamaño y el contenido de los cannabinoides presentes.

Tabla 6. Características de las variedades de cannabis (24)

<i>Cannabis Sativa</i>	<i>Cannabis Índica</i>	<i>Cannabis Ruderalis</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posee alto contenido de THC</li> <li>• Rápido efecto energético</li> <li>• Hojas grandes de folíolos estrechos</li> <li>• Llega a medir hasta 4.5 metros de altura</li> <li>• Tallo leñoso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto contenido de CBD y bajo THC</li> <li>• Efectos relajantes</li> <li>• Hojas anchas</li> <li>• Alcanzan los 3 metros de altura</li> <li>• Tallo fibroso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor contenido de THC y CBD</li> <li>• Efectos de embriaguez</li> <li>• Hojas pequeñas no abundantes</li> <li>• Altura máxima 60 cm (24)</li> </ul>

En cuanto su estructura química, los cannabinoides son terpenofenoles, formados por 21 átomos de carbono, observándose en la Figura 7 la estructura química del THC y del CBD.

Hoy en día se ha descubierto más de 100 cannabinoides, siendo el THC y CBD los más importantes por su importancia terapéutica.

Los cannabinoides son sustancias inodoras (el olor característico del *cannabis* es debido a terpenos volátiles de la planta) y en su estructura poseen un grupo carboxilo al cual se le otorga, en parte, la actividad terapéutica al *cannabis* (23,25).

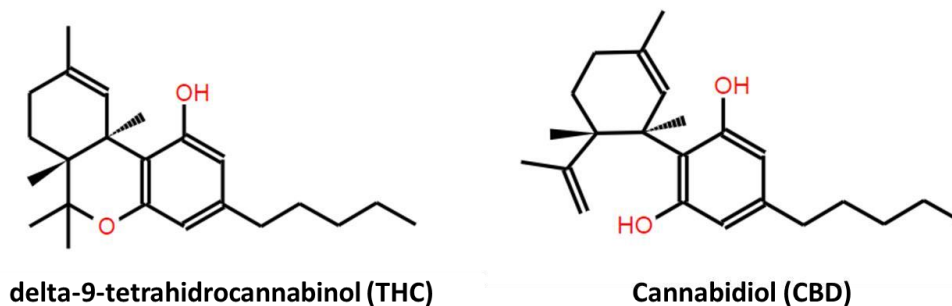


Figura 7. Estructura química de los principales cannabinoides presentes en la planta *Cannabis sativa* L. (Elaboración propia)

### 3.2.5 Nombres comunes

“Marihuana”, “Cáñamo”, “*Cannabis*”, “Hachis”

### 3.2.6 Hábitat

El *cannabis sativa* se cultiva y es propia de las regiones subtropicales y templadas, requiere de condiciones ambientales como una temperatura de (20-25°C), humedad (60-70%) y luz natural.

El ciclo natural del *cannabis sativa* da inicio en primavera con la germinación de las semillas. La fase de desarrollo se produce a mediados del verano hasta que empieza a florecer; para la mayoría de las variedades la cosecha óptima inicia en otoño (22).

### 3.2.7 Fitoquímica

#### 3.2.7.1 Metabolitos primarios y secundarios de la planta de *cannabis sativa*

La planta de cannabis produce alrededor de 545 sustancias químicas diferentes. Aquí se incluyen tanto los metabolitos primarios como aminoácidos, ácidos grasos, vitaminas, azúcares y proteínas, que brindan valor nutricional.

- Aminoácidos: Nueve aminoácidos esenciales se encuentran en las semillas de *Cannabis sativa* (cáñamo), entre ellos valina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina y treonina.
- Ácidos grasos: algunos ejemplos de los ácidos grasos presentes en las semillas de cannabis incluyen ácido caproico, ácido caprílico, ácido mirístico, ácido palmitoleico, ácido palmítico, ácido margárico, ácido oleico, ácido linolénico, ácido isolinolénico, ácido linoleico, ácido esteárico, ácido eicosenoico, ácido araquídico, ácido isoaraquídico y ácido behénico

- Vitaminas: contiene vitamina C, tiamina, riboflavina, vitamina E
- Minerales: calcio, magnesio, potasio, fósforo, hierro, zinc, sodio, y cobre

Entre los metabolitos secundarios que también tienen valor nutricional se encuentran alrededor de 120 terpenoides, flavonoides, lignanos, estilbenos y sus derivados, como el dihidroresveratrol, así como 20 esteroides y cannabinoides donde los más importantes son el tetrahidrocannabinidiol (THC) y el cannabidiol (CBD).

- Terpenos: Limoneno,  $\beta$ -pineno, humuleno,  $\beta$ -cariofileno, linalol y mirceno son algunos de los terpenos más frecuentes que se encuentran en el cannabis.
- Flavonoides: El cannabis contiene más de 20 tipos diferentes de flavonoides, la mayoría de los cuales pertenecen al grupo de los flavonol y flavonas. La canflavina A, y la caflanona, son unos ejemplos de estos flavonoides.
- Lignanamidas: Este grupo de fitoquímicos que se encuentran en el cannabis está formado por la grossamida y cannabisisina A-G. Por otro lado, a partir de las semillas de cáñamo también se aislaron otras nuevas lignanamidas como son la cannabisisina M, cannabisisina N y cannabisisina O.
- Estilbenos y estilbenoides: Se descubrió que había 19 estilbenos específicos de las plantas de cannabis. Estos se pueden clasificar en tres grupos estructurales principales: cinco fenantrenos, ocho dihidroestilbenos/bibencilos y once espiroindanos. En la Tabla 7 se muestran estos compuestos.

Tabla 7. Metabolitos no cannabinoides de *Cannabis sativa L*

Fenantrenos y derivados	Dihidroestilbenos/bibencilos	Espiroindanos
1. 9,10-dihidrofenantreno	1. 3,4'-dihidroxi-5,3'-	1. Cannabispirona
2. 4,7-dimetoxi-1,2,5-trihidroxifenantreno	dimetoxi-5' isoprenilo	2. Cannabispirenona-A
3. 4,5-dihidroxi-2,3,6-trimetoxi-9,10-dihidrofenantreno	2. Cannipreno	3. Isocannabispirenona
	3. Cannabistilbeno I	4. Isocannabispiradienona
		5. Cannabispirenona-B
		6. $\beta$ -cannabispiranol

4. 4-hidroxi-2,3,6,7-tetrametoxi-9,10-dihidrofenantreno	4. Cannabistilbeno IIa	7. $\alpha$ -cannabispiranol
5. Denbinobin (5-hidroxi-3,7-dimetoxi-1,4-fenantrenoquinona)	5. Cannabistilbeno IIb	8. Acetil cannabispiranol
	6. 3,4'-dihidroxi-5-metoxi bibencilo	9. 5,7-dihidroxiindan-1-espiro-ciclohexano
	7. 3,3'-dihidroxi-5,4'-dimetoxi bibencilo	10. 7-hidroxi-5-metoxiindan-1-espiro-ciclohexano
	8. Dihidroresveratrol	11. 5-hidroxi-7-metoxiindan-1-espiro-ciclohexano
		(76)

### 3.2.7.2 Cannabinoides

Los cannabinoides son compuestos químicos que interactúan con los receptores cannabinoides en el cuerpo humano. Se distinguen tres tipos de cannabinoides:

- **Fitocannabinoides:** La planta está compuesta por más de 100 fitocannabinoides conocidos, siendo los más principales el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD). La mayor cantidad de los compuestos se encuentran en las flores de la planta hembra, y en menor proporción en las hojas y tallos.
- **Endocannabinoides:** cannabinoides presentes en el organismo de los seres vivos.
- **Cannabinoides sintéticos:** análogos estructurales a los fitocannabinoides o a los endocannabinoides, elaborados en el laboratorio (26,56).

El efecto de los cannabinoides es a través de los receptores cannabinoides existentes en el cuerpo humano: CB1 y CB2. Mientras que los CB1 se encuentran principalmente en el SNC, los receptores CB2 se expresan primordialmente en el sistema inmunitario (27).

### 3.2.7.3 Fitocannabinoides

Actualmente se han descubierto más de 100 fitocannabinoides, siendo los más conocidos el Tetrahidrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), Cannabinol (CBN), cannabigerol (CBG) y cannabicromeno (CBC),  $\Delta$  9 - tetrahidrocannabivarina (THCV).

Los dos cannabinoides más importantes para uso terapéutico son el THC y el CBD. El primero es el responsable de las propiedades farmacológicas, así

como de los efectos psicoactivos. Por otra parte, el CBD no es psicoactivo y tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antitumorales, ansiolíticas, etc (26,28).

### 3.2.7.3.1 Tetrahidrocannabinol (THC)

Es el principal componente psicoactivo de la planta *cannabis sativa*, teniendo sus efectos en el SNC a través de la unión y activación con los receptores CB1 causando efectos psicoactivos (29).

### 3.2.7.3.2 Cannabidiol (CBD)

El cannabidiol junto al tetrahidrocannabinol es uno de los fitocannabinoides más importantes del *cannabis*. Que carece de efectos psicoactivos, con propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antineoplásicas y quimiopreventivas.

En cuanto a su papel en el sistema endocannabinoide, funciona como agonista de los receptores 5-HT1A, que se unen directamente al tejido neuronal al igual que con los sistemas digestivo y cardiovascular.

Por lo tanto, es un receptor de interés debido a que actúa directamente sobre la producción de neurotransmisores que reducen el dolor y crean un efecto analgésico, antiemético, antiepiléptico, antitumoral, ansiolítico, antiinflamatorio, antirreumático y es un inductor del sueño.

Debido a la gran capacidad del CBD, equilibrará los efectos del THC reduciendo sus efectos secundarios (29,23).

A continuación, en la Figura 8 se describe las propiedades terapéuticas de los fitocannabinoides THC y CBD.



Figura 8. Propiedades terapéuticas del THC y CBD (Fuente: Sociedad Cannábica de México 2023)

### 3.3 EXTRACCIÓN DE RESINA DE CANNABINOIDES

Para realizar la extracción de los cannabinoides, se debe de tener conocimiento sobre los principios de los métodos a utilizar, así como, tener en cuenta parámetros como la temperatura, tiempo de extracción, la presión.

Indistintamente del método a utilizar, la planta de *cannabis* debe ser tratado previamente antes de poder usarlo. El primer proceso es el secado, el material vegetal es inducido a un proceso de previo secado a una temperatura de 18 a 21°C reduciendo su humedad (23).

Por otra parte, se realiza el proceso de descarboxilación del *cannabis* que consiste en eliminar un grupo carboxilo dado que, los cannabinoides principales presentes en la planta de forma natural (THCA: Ácido Tetrahidrocannabinólico y CBDA: Ácido cannabidiólico) no presentan propiedades psicoactivas y analgésicas, por lo que se convierte a su forma activa de los cannabinoides (THC y CBD). De igual forma se debe de tener en cuenta el tamaño de la planta a utilizar, ya que al usar muestras muy grandes se aumentará el tiempo de extracción, mientras que las muestras pequeñas provocarán aglomerado (51,23).

Los solventes de mayor utilidad son los solventes orgánicos, aceites vegetales y fluidos supercríticos (CO<sub>2</sub>).

#### 3.3.1 Métodos de extracción de resina de cannabinoides

##### 3.3.1.1 Maceración dinámica

Es un proceso en el cual se sumerge la muestra vegetal en un solvente a una temperatura específica en constante agitación. Luego se filtra separando el material vegetal del solvente y extracto, al ser los solventes volátiles, se aumenta la temperatura para separar el solvente del extracto, teniendo un extracto final de cannabinoides (52,53).

##### 3.3.1.2 Extracción con aceites vegetales:

Es uno de los métodos más utilizados, siendo más fácil y sencillo para la extracción de cannabinoides concentrados, evitando el uso de solventes orgánicos.

Este proceso consiste en sumergir el material vegetal en un aceite vegetal (oliva, de coco, o de sésamo), calentar a baño maría durante 1 o 2 horas para extraer los cannabinoides y algunos terpenos.

Una de las ventajas de este método es que no queda ningún tipo de residuo químico, por lo que es seguro para el consumo humano, no es tóxico ni inflamable (54,53).

### **3.3.1.3 Extracción con fluido supercrítico (CO<sub>2</sub>):**

La extracción del aceite esencial y de diversos principios activos del *cannabis* a partir de la extracción por fluidos supercríticos es considerado un método innovador.

Es considerado el método más seguro para la extracción de THC y CBD mediante el uso de CO<sub>2</sub> supercrítico, debido a que este se comporta como disolvente apolar capaz de extraer los cannabinoides.

Los cannabinoides se extraen tras un proceso en el que se aplican parámetros de presión y temperatura que superan su punto crítico teniendo la capacidad de disolver diversos compuestos manteniendo las propiedades de un gas. Por lo común se usa diferentes temperaturas superiores a 31,06 °C y una presión de 73,83 bar.

Las ventajas del CO<sub>2</sub> supercrítico es que es seguro, no tóxico y está clasificado por la FDA (Food And Drugs Administration) seguro para extracciones industriales, por lo que es denominado el solvente de elección (52,53,54,23).

### **3.3.1.4 Métodos convencionales de extracción: Destilación por arrastre de vapor**

Métodos menos usados para la extracción de cannabinoides, debido a sus inconvenientes como la dificultad para cuantificar la cantidad de cannabinoides, el uso de una cantidad grande de solventes y, además, a una temperatura alta se produce la degradación de los cannabinoides (53).

### **3.3.1.5 Extracción asistida con ultrasonidos (UAE)**

Consiste en un proceso de extracción sólido-líquido basado en el uso de potentes ultrasonidos, una forma de energía resultante de las oscilaciones de expansión-compresión del medio líquido, las cuales hacen que se separe el sólido por medio de las altas temperaturas y a la alta presión. Este método es muy utilizado porque el tiempo de extracción se reduce significativamente en comparación con otros métodos como el DM (69).

### 3.3.1.6 Extracción asistida por microondas (MAE)

Utiliza radiación de microondas para calentar el disolvente en contacto con la muestra, calentando así el analito para que pueda disolverse. La eficiencia de MAE depende de varios factores, como el tipo de solvente, el tipo de muestra y especialmente las constantes dieléctricas de la muestra y el solvente. Cuanto mayor sea la constante dieléctrica, más energía absorben las moléculas y más rápido alcanza el sistema la temperatura de extracción deseada (69).

### 3.3.1.7 Extracción con solventes

#### 3.3.1.7.1 Extracción de aceite de *cannabis* con etanol

El etanol es un solvente no tóxico, volátil y orgánico, siendo el más efectivo para la extracción de aceites esenciales. Siendo un disolvente polar además de extraer los cannabinoides, también extraerá terpenos como la cera y la clorofila. Por lo tanto, el producto final será de un color oscuro además de presentar un sabor amargo si no se eliminan estos contaminantes.

Para obtener el aceite de *cannabis* puro es necesario evaporar a temperatura ambiente el etanol. Por otro lado, se puede realizar una evaporación rotativa teniendo en cuenta el punto de ebullición del etanol sin que se vea afectado el extracto final (23).

#### 3.3.1.7.2 Extracción de aceite de *cannabis* con hexano

El hexano es un solvente no polar, volátil e inflamable, pero la ventaja de este solvente es altamente selectiva para las ceras. Aunque se considera tóxico para los humanos, su bajo punto de ebullición (68.5°C) permitirá que pueda ser extraído el solvente del aceite (23).

### 3.3.2 Usos de la planta de *Cannabis sativa*

El *cannabis* fue utilizado antiguamente con fines alimenticios, religiosos y medicinales, principalmente, se le atribuye por sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias.

Estudios recientes han demostrado las propiedades medicinales del *cannabis* y sus posibles aplicaciones en el tratamiento de diversas enfermedades graves como lo son la esclerosis múltiple, el glaucoma, la enfermedad de Alzheimer, la depresión, la reducción de los síntomas del VIH/SIDA y el cáncer (30,31).

### 3.3.2.1 Efectos sobre el organismo

El *cannabis* posee diversos compuestos llamados cannabinoides, siendo los más importantes el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) que ejercen su actividad en el SNC.

Existe evidencia científica sobre la seguridad y eficacia del uso del *cannabis* para tratar enfermedades en pacientes que no tienen una respuesta al tratamiento con analgésicos comunes, por ejemplo:

- Dolor crónico neuropático en enfermedades graves incurables (cáncer metastásico, fibromialgia) (THC).
- Náuseas y vómitos después de la quimioterapia para el cáncer resistente a las náuseas (THC y derivados sintéticos).
- Esclerosis múltiple, espasticidad sintomática (espasmo doloroso de músculo) (THC + CBD) (32)

### 3.3.3 Propiedades terapéuticas del *cannabis* medicinal

Una variedad de estudios farmacológicos ha demostrado que, gracias a sus compuestos químicos presentes en la planta, esta posee las distintas propiedades medicinales que se le atribuyen para el tratamiento de distintas enfermedades (26).

El *cannabis* tiene efectos beneficiosos frente al sistema nervioso central, digestivo, respiratorio, sistema mental y otros sistemas orgánicos como el sistema inmunológico, trastornos oncológicos, trastornos neuropático y dolor (33)

Incluso hay diferentes estudios que han documentado los efectos farmacológicos tales como: (34)

- Antiinflamatorio
- Analgésico
- Protector y reparador del tejido nervioso
- Anticonvulsivante
- Relajante muscular
- Antitumoral
- Disminuyen las náuseas y vómitos
- Antiespasmódico
- Estimulante del apetito

- Ansiolítico y Antipsicótico
- Inductor del sueño
- Regulador de la inmunidad
- Antioxidante

Puede entenderse al *cannabis* medicinal como las sustancias obtenidas tras el procesamiento de la planta *cannabis sativa*, los cuales se utilizarán para fines medicinales.

El *cannabis* medicinal utilizado para las diversas patologías se elabora con prevalencia de ciertas sustancias como la extracción del CBD o del THC.

El *cannabis* se utiliza para aliviar los síntomas de las diversas patologías, pero no se ha demostrado que tenga propiedades curativas; no obstante, algunas investigaciones indican que en algunos casos puede afectar el proceso de la enfermedad y mejorar su estado. Se recomienda el uso del *cannabis* cuando los tratamientos convencionales no ayudan a aliviar los síntomas (26).

#### 3.3.4 Toxicología

Aunque actualmente hay pocos estudios relevantes, se ha informado que el cannabidiol tiene baja toxicidad, generalmente se tolera bien y tiene un buen perfil de seguridad. Puede tener diferentes efectos secundarios cuando se combina con otros medicamentos, dependiendo de la interacción. Actualmente no hay riesgos conocidos de abuso potencial o dependencia física (36).

Se informó que el cannabidiol hace que las personas se sientan somnolientas y cansadas la mayor parte del tiempo. Se ha demostrado que el THC, por otro lado, afecta el rendimiento (cognitivo y psicomotor) de una manera dependiente de la dosis. También se ha demostrado que eleva los niveles de ansiedad, manifiesta síntomas psicóticos, eleva la presión arterial y el ritmo cardíaco, y altera la percepción (36)

La falta de CBD, que tiene propiedades protectoras como efectos ansiolíticos y antipsicóticos, o la alta afinidad del THC por los receptores CB1 son responsables de estos efectos secundarios. Al comenzar con dosis bajas y aumentar gradualmente las preparaciones de *cannabis*, se evitan los efectos negativos del THC, como la fatiga, el ritmo cardíaco acelerado y los mareos. Los efectos negativos del THC también se pueden contrarrestar combinándolo con CBD (37).

### 3.4 SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LAS INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS SELECCIONADAS

#### 3.4.1 Planta medicinal

Teniendo en cuenta esta situación, en el presente informe se recopiló información de varias bases de datos sobre diversas plantas para mejorar la calidad de vida para los pacientes con cáncer. Se evidenció que la planta de *cannabis sativa* posee compuestos activos como el THC y el CBD, los cuales tienen propiedades antiinflamatorias, analgésicas, antitumorales, entre otras.

Por lo tanto, el *cannabis sativa* según evidencia científica por sus principales moléculas se le atribuye propiedades terapéuticas por lo que se recomendaría hacer más estudios experimentales, ya que gracias a su efecto es posible utilizarlo como una opción terapéutica.

#### 3.4.2 ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

##### A NIVEL LOCAL /A NIVEL NACIONAL

No hay estudios que reporten el uso del aceite medicinal de *cannabis sativa* en el tratamiento sintomatológico del cáncer a nivel local y a nivel nacional.

##### A NIVEL INTERNACIONAL

Todos los estudios tienen en común que su muestra estuvo formada por adultos con cáncer avanzado. El tamaño de la muestra difirió entre ellos, con un rango que va desde los 16 pacientes hasta 2970 pacientes.

En cuanto al tipo de administración realizada, todos fueron aceite de *Cannabis sativa* y en 2 artículos usaron la proporción de THC/CBD (1:1), en 4 estudios usaron proporciones distintas de THC y CBD y en 1 estudio usaron solo CBD. En el primer artículo (40) se usó un rango de dosis de 50 a 600 mg/día de aceite de CBD.

Sin embargo, en el artículo (42) usó una proporción de THC/CBD (1:1) con un rango de dosis de 2,5/2,5 a 30/30 mg/ día de aceite de cannabis.

En el artículo (43) se usaron tres tipos de aceites de cannabis:

- Tipo I: 3000 (2000-3600) mg/mes de THC  
600 (400-725) mg/mes de CBD

- Tipo II: 2000 (1400-2000) mg/mes de THC  
2000 (1500-2000) mg/mes de CBD
- Tipo III: 2000 (2000-3000) mg/mes de CBD  
1000 (600-1000) mg/mes de THC

En el artículo (44) la formulación del aceite fue de 1ml que contenía 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD, el cual se administraba de 2 a 3 gotas/día.

La dosis inicial media en el artículo (45) de CBD fue de 32,0 mg (rango de 20 a 384 mg) y dosis inicial media de THC de 1,3 mg (rango 1,0 a 16 mg) en 3 meses. La preparación fue de 50 mg/ml de CBD y 20 mg/ml de THC.

Por último, en el artículo (46) se utilizó CBD 100 mg/ml (rango de 50 a 600 mg/día) y THC 10 mg/ml (rango de 2,5 a 30 mg/día), pero se permitió la auto titulación con un aumento de dosis máxima tolerada que pueda lograr el alivio de los síntomas con efectos secundarios aceptables, siendo la dosis máxima tolerada de CBD 600 mg/día y de THC 30 mg/día.

Los síntomas asociados a procesos oncológicos avanzados más frecuentemente valorados son el dolor, estando presente en 6 estudios; a este le siguen las alteraciones de sueño evaluado en 4 artículos, el apetito evaluado en 4 estudios, náuseas y vómitos evaluado en 4 estudios y por último las alteraciones del estado de ánimo evaluado en 3 estudios como se muestra en la Tabla 8.

*Tabla 8. Efectos más reportados en los artículos discutidos*

<b>Efectos del cannabis medicinal</b>	<b>Número de artículos encontrados</b>
Analgésico	Este efecto se encontró en 6 artículos
Antiemético	Este efecto se encontró en 4 artículos
Aumento del apetito	Este efecto se encontró en 4 artículos
Regulador del sueño	Este efecto se encontró en 4 artículos
Regulador del estado de ánimo	Este efecto se encontró en 3 artículos

Tabla 9. Características de los estudios (elaboración propia)

Estudio	Diseño	Tipo de cáncer	Nº de pacientes	Estadio del cáncer	Edad promedio	Sexo	Dosis	Síntomas que tuvieron mejoría
Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD) (40)	Ensayo clínico	Distintos tipos	144	Avanzado	Mayores de 25 años	Femenino y masculino	Solución aceitosa vía oral de CBD (100 mg/ml) titulación de 50 mg/día a máx. 600 mg/día	Dolor, apetito, alteraciones del estado de ánimo
Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer (41)	Estudio observacional clínico	Mama, pulmón, páncreas, colorrectal	2970	El 51,2% tenía cáncer en estadio avanzado	59	Femenino y masculino	Se utilizó varios tipos de aceites (sin distinción): >THC <CBD THC= CBD >CBD <THC	Problemas de sueño, dolor, náuseas y vómitos

<p>Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) (42)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Distintos tipos</p>	<p>150</p>	<p>Avanzado</p>	<p>Mayores de 25 años</p>	<p>Femenino y masculino</p>	<p>Solución aceitosa vía oral de THC: CBD (10 mg/ml) titulación de 2,5/2,5 mg/día a máx. 30/30 mg/día</p>	<p>Dolor, apetito, estado de ánimo</p>
<p>Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients (43)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Mama, pulmón, colon, ovario</p>	<p>108</p>	<p>Avanzado</p>	<p>64</p>	<p>Femenino y masculino</p>	<p>Tipo I: 3000 (2000-3600) mg/mes de THC 600 (400-725) mg/mes de CBD            Tipo II: 2000 (1400-2000) mg/mes de THC 2000 (1500-2000) mg/mes de CBD            Tipo III: 2000 (2000-3000) mg/mes de CBD 1000 (600-1000) mg/mes de THC</p>	<p>Dolor, alteraciones del sueño, alivio de los síntomas del cáncer</p>

<p>Oral Tetrahydrocannabinol (THC):Cannabinoid (CBD) Cannabis Extract Adjuvant for Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (44)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Cáncer de cuello uterino, ovario, útero, vagina</p>	<p>54</p>	<p>El 59% de los pacientes tenía cáncer en estadio avanzado</p>	<p>54</p>	<p>Femenino</p>	<p>Solución aceitosa vía oral de THC: CBD (2,7/2,5 mg/ml) titulación de 2 a 3 gotas/día</p>	<p>Náuseas, vómitos</p>
<p>UK Medical Cannabis Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes (45)</p>	<p>Estudio observacional clínico</p>	<p>Distintos tipos</p>	<p>16</p>	<p>No define</p>	<p>63</p>	<p>Femenino y masculino</p>	<p>Solución aceitosa vía oral de CBD (50 mg/ml) titulación de 32 mg/día Solución aceitosa vía oral de THC (20 mg/ml) titulación de 1,3 mg/día</p>	<p>Dolor, calidad del sueño</p>
<p>An Open-Label Pilot Study Testing the Feasibility of Assessing Total Symptom Burden in Trials of Cannabinoid</p>	<p>Ensayo piloto</p>	<p>Próstata, colorrectal, cuello uterino, ovario, páncreas,</p>	<p>21</p>	<p>Avanzado</p>	<p>57</p>	<p>Femenino y masculino</p>	<p>Solución aceitosa vía oral de CBD (100 mg/ml) titulación de 50 mg/día a máx. 600 mg/día</p>	<p>Apetito, ansiedad, depresión</p>

Medications in Palliative Care (46)		hematológico, hueso					Solución aceitosa vía oral de THC (10 mg/ml) titulación de 2,5 mg/día a máx. 30 mg/día	
-------------------------------------	--	---------------------	--	--	--	--	----------------------------------------------------------------------------------------	--



### 3.4.3 Resultados de los estudios

Se resumieron los elementos clave de los estudios incluidos y luego se tomaron los resultados de los estudios.

El dolor, trastornos del sueño, náuseas y vómitos, falta de apetito y trastornos del estado de ánimo fueron los síntomas que más se describieron.

En el estudio (40) se analizó a pacientes con cáncer avanzado, las dosis que utilizaron fueron crecientes del fitocannabinoide CBD con una formulación de aceite (100 mg/ml) con un rango de dosis de 50 mg a 600 mg por día. El primer grupo utilizó aceite de cannabidiol 100 mg y el segundo grupo usó placebo por 28 días. Hubo un total de 144 pacientes y como resultado primario en el día 14 del tratamiento con los cannabinoides hubo una mejora en los síntomas evaluados en su conjunto. Tuvieron como resultados secundarios la determinación de la dosis de CBD percibidas por los pacientes como efectivas para el alivio de los síntomas. En el estudio (41) las personas con cáncer tenían un estadio avanzado, se incluyó un total de 2970 pacientes, entre los cuales los tipos de cáncer fueron mama, pulmón, páncreas y colorrectal. Utilizaron diferentes tipos de cepas del cannabis medicinal, encontrándose entre ellos cepas con mayor proporción de THC, otra cepa de igual proporción de THC y CBD, y otra cepa con mayor proporción de CBD. La mayoría de pacientes consumieron más de una cepa. La intensidad del dolor y la calidad de vida se evaluaron después de 6 meses, los resultados del estudio muestran que antes de iniciar el tratamiento, el 52,9 % de los pacientes refirió que su dolor era de 8 a 10, mientras que sólo el 4,6 % refirió esta intensidad después de 6 meses de tratamiento. Del mismo modo, sólo el 18,7 % de los pacientes refirió buena calidad de vida antes de iniciar el tratamiento, mientras que el 69,5 % refirió buena calidad de vida después de 6 meses.

En el artículo (42) el estadio del cáncer fue avanzado, con un total de 150 pacientes se utilizó aceite de cannabis con igual proporción de THC y CBD (1:1) en una solución oral de 10 mg/10 mg/ml. Se observó una diferencia en las puntuaciones medias de dolor que favorecía la intervención 14 días después del tratamiento con CBD o THC, pero este resultado no fue estadísticamente significativo, y como resultados secundarios se obtuvo la dosis de THC y CBD percibidas por los pacientes como efectivas para aliviar los síntomas del cáncer.

En el estudio (43) el total de pacientes fue de 108 con cáncer en estadio avanzado, dentro de ellos el cáncer de mama fue el más frecuente seguido del cáncer de

pulmón, colon y ovario, siendo el género femenino la mayor cantidad del total de pacientes.

Se evaluó los resultados del tratamiento de cannabis medicinal (CM) a corto plazo utilizando 3 tipos de cannabis: el tipo I tuvo una mayor proporción de THC, el tipo II tuvieron proporciones iguales de THC y CBD, y por último el tipo III que tuvo una proporción mayor de CBD, obteniendo una mejora significativa desde el comienzo del tratamiento en cuestión del dolor, calidad y duración del sueño.

Entre los 3 tipos de tratamientos, hubo diferencias siendo ellas las siguientes:

Para MSAS: Escala de Evaluación de Síntomas Memorial, (esta escala evalúa la presentación de 32 síntomas físicos y psicológicos comunes y raros) se obtuvo una mayor mejoría con los tratamientos de tipo I y III en comparación con el tratamiento de tipo II, sin embargo, una respuesta mayor del 30 % de mejoría en pacientes que consumieron CM tipo III.

En la duración del sueño, hubo una mayor mejoría en el tratamiento de tipo I en comparación con el tipo III.

No se encontró diferencias significativas entre los 3 tipos de tratamientos de CM, cómo en este estudio se utilizaron diferentes vías de administración, en el tipo I no hubo diferencias entre el aceite sublingual y la inhalación de inflorescencia; pero si hubo una mejora en la duración del sueño con el tratamiento tipo I por inhalación.

En el estudio (44) Los pacientes tenían cáncer ginecológico avanzado siendo un total de 54 casos, se utilizó como tratamiento aceite de cannabis medicinal proporción 1:1 de THC y CBD.

Se tuvo como resultado principal el cambio de la media de la reducción de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, en la puntuación media de náuseas se mostraron resultados significativamente positivos en los pacientes con intervención que recibieron cannabis medicinal (THC: CBD) con respecto a los pacientes que recibieron placebo, observando estos resultados a partir del día 5 del tratamiento con CM.

En el estudio (45) incluyeron 16 pacientes para el estudio, las preparaciones del aceite de CBD y THC fueron 50 mg/ml y 20 mg/ml respectivamente teniendo como dosis inicial diaria 32 mg de CBD y 1,3 mg de THC. En este estudio se tuvo como resultado principal el cambio en las medidas de resultado informadas por los pacientes que incluyeron el trastorno de ansiedad y la calidad del sueño. La

comparación del dolor al mes se redujo de grave a moderada y a los 3 meses los pacientes lo calificaron como leve. Así mismo hubo una mejora en las puntuaciones medias de la calidad del sueño, teniendo una mejora del 46,7 % a los 3 meses iniciado el tratamiento con CM. Sin embargo, estos resultados no son significativos debido al pequeño tamaño de la muestra.

En el estudio (46) los pacientes a tratar tenían cáncer avanzado, siendo un total de 21 pacientes. Entre la dosis que se utilizó fueron las siguientes: dosis de CBD 100 mg/ml con un rango de 50 a 600 mg/día y dosis de THC 10 mg/ml con un rango de 2,5 a 30 mg/día. Entre el total de los pacientes 14 de 21 eran pacientes femeninos y la mayoría tenía cáncer de mama. El estudio tuvo como fin evaluar la dosis efectiva de cannabinoides para el alivio sintomático de los pacientes. Los síntomas que mostraron una mayor mejora fueron la ansiedad, depresión y el apetito, una diferencia en la media en el día 14 de iniciado el tratamiento con los cannabinoides, sin embargo, este resultado no llega hacer estadísticamente significativo.

#### **3.4.4 DISCUSIÓN**

Se determinó que el principal síntoma que redujo fue el dolor, encontrándose esta variable en seis de los siete estudios revisados.

Los resultados de los estudios analizados en esta revisión respaldan el uso de los cannabinoides (tetrahidrocannabinol y cannabidiol) para el control de los síntomas en pacientes con cáncer, sin embargo, faltan que se realicen más estudios para garantizar la eficacia de los cannabinoides.

Respecto al síntoma del dolor, seis de los siete artículos reportaron un resultado favorable al uso de cannabis medicinal. En general hubo una disminución en la puntuación media del dolor, así como un aumento en el porcentaje de buena calidad de vida entre los pacientes oncológicos después de haber administrado los cannabinoides. Pero en los artículos (43), (45) y (46) se reportaron una leve mejoría debido al reducido tamaño de muestra, por lo que la evidencia es limitada. En el caso de las náuseas y vómitos se evaluaron en cuatro artículos, encontrando una puntuación de náuseas y vómitos más baja con el uso de los cannabinoides. Observándose en el artículo (44) que el efecto de THC: CBD es superior al placebo administrado a los pacientes.

En la variable de alteraciones del sueño, se tomaron en cuenta en cuatro estudios,

entre los cuales en el estudio (41) más del 69 % de los pacientes informaron una buena calidad de vida a los seis meses, entre los cuales el trastorno del sueño fue uno de los síntomas que hubo una mayor mejoría. De igual manera en el estudio (43) hubo una mejora significativa en la mejora del sueño tras el consumo de cannabis medicinal; pero por otro lado estos resultados necesitan una interpretación prudente ya que no hubo grupos control, ni placebo y el tiempo en el que se realizó el estudio fue corto.

Algo similar ocurrió en el caso del estado de ánimo, donde se evaluaron en tres estudios y en estos se ha encontrado importantes beneficios a favor del uso de cannabis medicinal. En el estudio (41) igualmente se informó una buena calidad de vida, siendo el estado de ánimo uno de los síntomas donde hubo una mayor mejoría. Por otro lado, en el estudio (43) no se encontraron cambios significativos a corto plazo. Sin embargo, en el estudio (46) hubo un hallazgo en la mejora de las puntuaciones emocionales, pero hay que confirmar realizando un ensayo más amplio y controlado con placebo.

Las diferentes variantes que se estudiaron en las publicaciones encontraron mejoras significativas asociadas al consumo de cannabis medicinal, sin embargo, la falta de homogeneidad de los estudios hace que no sea posible sacar conclusiones del efecto beneficioso del cannabis. Por otro lado, la mayoría de los artículos tuvieron resultados positivos en cuidados paliativos respecto al consumo del cannabis medicinal y esto puede ser posible a que la mayoría de las publicaciones no tuvieron grupos controlados, además que la población era muy pequeña.

El manejo de los síntomas en pacientes con cáncer avanzado es importante para garantizar una buena calidad de vida. La evidencia de la eficacia del uso de cannabis medicinal es escasa, así mismo las investigaciones usaron diferentes tipos de cannabinoides, así como también diferentes dosis de administración.

Los datos discutidos en esta revisión resaltan la necesidad de realizar nuevas investigaciones con un mayor número de pacientes y mayor duración del estudio para brindar a los pacientes mayor información sobre el uso del cannabis medicinal en los cuidados paliativos para el cáncer.

### 3.4.5 Sistema endocannabinoide

El sistema endocannabinoide es un sistema de señalización endógeno ampliamente distribuido, que controla la fisiología celular a través de su participación en numerosas vías metabólicas (67).

El sistema endocannabinoide se compone de varios elementos, incluidos los dos receptores principales, CB1 y CB2, que son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G. Los endocannabinoides son ácidos grasos poliinsaturados derivados del ácido araquidónico, y los dos más importantes son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) cuya estructura química se muestra en la Figura 9 (67).

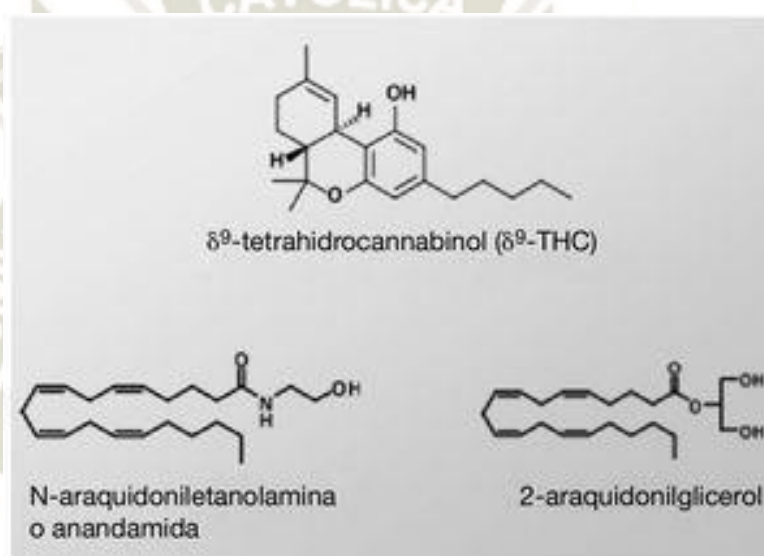


Figura 9. Estructura química del THC, la anandamida y el 2-araquidonilglicerol (Fuente: *Implicación del sistema cannabinoide endógeno en el alcoholismo*)

Los cannabinoides más abundantes de la planta del *cannabis* son el  $\Delta^9$ -THC y el CBD. Estos compuestos cannabinoides actúan a través de la unión a los receptores CB1 y CB2 (47)

Los receptores CB1 reducen la excitabilidad neuronal y la liberación de neurotransmisores. Mientras los receptores CB2 están implicados en la modulación inmunitaria (47).

Debido a que transmiten señales químicas entre las neuronas de todo el sistema nervioso, los cannabinoides endógenos como la anandamida funcionan como neurotransmisores. Tienen un impacto en las partes del cerebro que controlan la percepción del tiempo y el espacio, el movimiento, la coordinación y el placer. También tienen un impacto en la memoria, el pensamiento y la concentración (68).

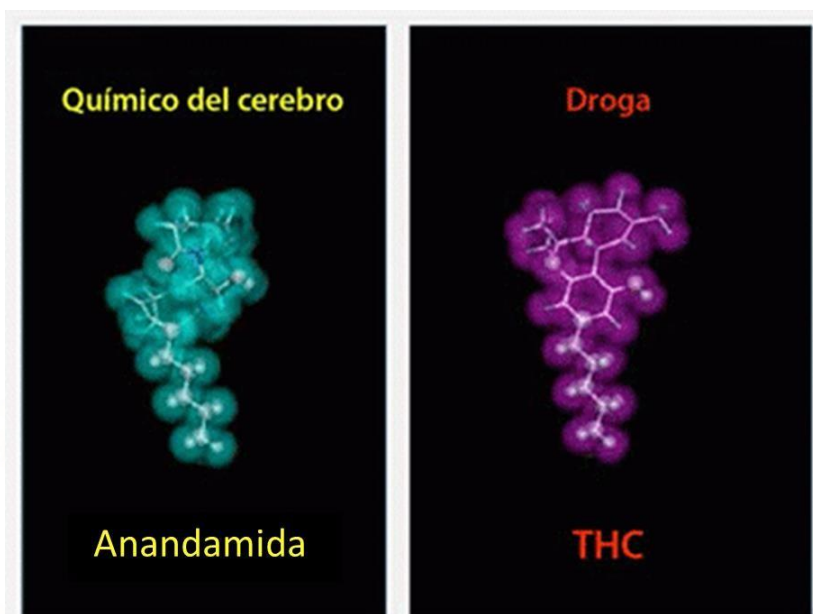


Figura 10. Estructura química de la anandamida y el THC (68)

En la Figura 10 se observa la estructura química de la anandamida y del THC, esta similitud entre el THC y la anandamida, permite que el THC se adhiera y active las moléculas receptoras de cannabinoides en las neuronas de estas regiones del cerebro, alterando una variedad de procesos físicos y mentales y produciendo los efectos mencionados anteriormente. El sistema endocannabinoide, la red de comunicación neuronal, utiliza estos neurotransmisores cannabinoides, por lo que es crucial para el funcionamiento normal del sistema nervioso, por lo que interferir con él puede tener graves consecuencias (68)

En la Figura 11 se muestra cómo es que funciona el sistema endocannabinoide en el cuerpo humano, teniendo los receptores cannabinoides como el CB1 y el CB2 y los endocannabinoides anteriormente mencionados, y cómo los fitocannabinoides compiten para encajar con los receptores cannabinoides en el cuerpo humano produciendo su efecto.

El THC se une a los receptores CB1 y CB2 como un agonista parcial débil, teniendo un gran poder antiinflamatorio; por el contrario, se cree que la unión de CB1 es la causa principal de los efectos tóxicos y psicotrópicos del *cannabis*.

El CBD tiene una afinidad muy baja por los receptores CB1 y CB2, actúa inhibiendo la unión del THC a CB1, lo que puede mejorar o inhibir los efectos periféricos celulares, desde regular los niveles de calcio intracelular hasta potenciar las propiedades antioxidantes. Su activación reduce la secreción de citocinas inflamatorias, lo que modula las respuestas inflamatorias

a infecciones y lesiones. Al contrario del THC, el CBD no produce efectos tóxicos ni efectos psicotrópicos en el paciente (47).

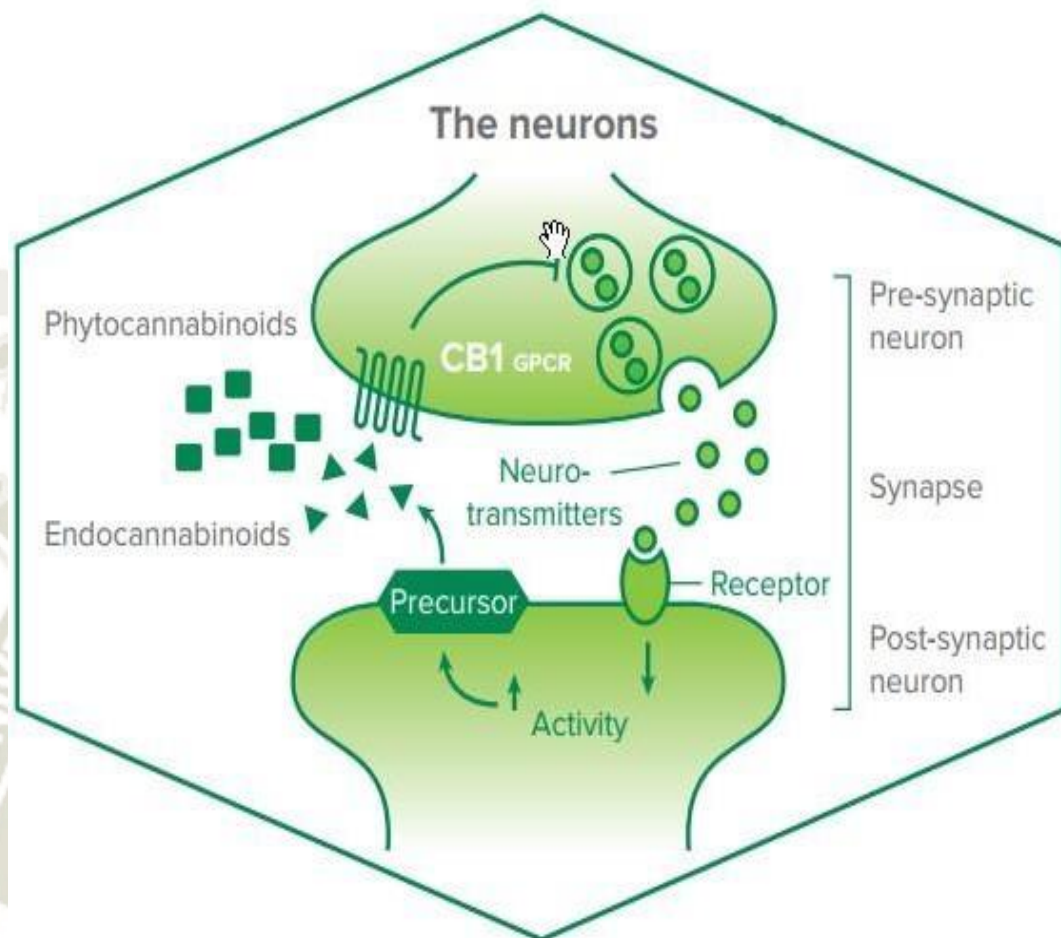


Figura 11. Sistema endocannabinoide (Fuente: Bedrocan)

Varios estudios demostraron que el CBD mejora algunas de las propiedades del THC, reduciendo su actividad psicoactiva y mejorando así su tolerancia. El CBD parece tener la capacidad de contrarrestar algunas consecuencias funcionales de la activación de los receptores CB1 en el SNC; esto puede explicar por qué los consumidores de *cannabis* con una proporción alta de CBD: THC tienen menos probabilidades de tener efectos psicoactivos que las personas que consumen *cannabis* con una proporción baja de CBD: THC (47).

### 3.4.6 *Cannabis sativa* L. como alternativa para tratar la sintomatología del cáncer

Los cannabinoides pueden regular muchos procesos fisiológicos como el dolor, la memoria, el estado de ánimo y el apetito, por lo que se ha investigado el potencial de los cannabinoides para uso clínico en diversas patologías,

incluido el cáncer (35).

Un estudio reciente por la Academia Nacional Estadounidense de Ciencias reporta evidencia para el uso de *cannabis* y cannabinoides como tratamiento antiemético para las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia, así como también para controlar otros síntomas asociados al cáncer y al tratamiento, por ejemplo, el dolor es un síntoma común en pacientes con cáncer y se ha verificado el uso del *cannabis* para reducir el dolor.

De igual forma, el *cannabis* aumenta el apetito en pacientes con cáncer que presentan síntomas de anorexia y pérdida de apetito; asimismo, existe evidencia sobre el potencial del *cannabis* para contrarrestar otros síntomas que presentan los pacientes con cáncer, como por ejemplo la depresión, ansiedad y malestar gastrointestinal. Siendo utilizado últimamente los cannabinoides como agente paliativo en el manejo de los síntomas asociados al cáncer (5,9).

Las investigaciones presentadas anteriormente confirman y respaldan la utilidad del *cannabis* para controlar los síntomas del cáncer. Por ello, para administrar este producto natural a los pacientes con cáncer y ayudar a su mejoría, se buscan nuevas alternativas. Puesto que muchos pacientes buscan tratamientos distintos a los que ofrecen los médicos que no brindan alivio o incluso tienen efectos negativos.

A medida que la ciencia avanza en la comprensión de la biología del sistema endocannabinoide, existe una creciente necesidad de nuevos tratamientos para tratar una variedad de enfermedades. La farmacología de los cannabinoides, así como la creación y aprobación regulatoria internacional de productos farmacéuticos a base de *cannabis* (o sus derivados) han permitido su aplicación médica. En cuanto a su eficacia y seguridad, todavía existen controversias (48).

A continuación, en la Figura 12 se muestran las posibles formas del uso del aceite de *cannabis* para ayudar a contrarrestar los síntomas en pacientes oncológicos.



Figura 12. Posibles formas del uso del aceite de cannabis en el tratamiento sintomatológico del cáncer (Elaboración propia).

### 3.4.7 Efectos adversos asociadas al consumo de *Cannabis sativa* medicinal

Dada su amplia ventana terapéutica, su toxicidad aguda es notablemente baja. El sistema cardiovascular y el sistema nervioso central se ven afectados principalmente por los efectos adversos agudos (a corto plazo).

Puede experimentar euforia después de consumirlo, lo que rápidamente da paso a sentimientos de satisfacción, calma y tranquilidad. Hay un cambio en la percepción, que puede hacerte sentir asustado, ansioso o confundido. También es posible la falta de coordinación motora, especialmente en las primeras horas posteriores al uso (49).

La dosis, por supuesto, la frecuencia de consumo, el tipo de *cannabis* utilizado y las características biométricas de cada persona juegan un papel en estos efectos secundarios. Las dosis bajas o moderadas probablemente provocarían taquicardia y un aumento del gasto cardíaco al estimular el sistema nervioso simpático y disminuir el sistema nervioso parasimpático. Las dosis altas evitarían que el sistema nervioso simpático funcione y activarían directamente el sistema nervioso parasimpático, lo que provocaría bradicardia e hipotensión y reduciría la cantidad de estrés cardíaco (50).

El efecto psicoactivo, que normalmente no se desea cuando se utilizan cannabinoides con fines terapéuticos, es el primer efecto a nivel del sistema nervioso central que debemos tener en cuenta. Además, el THC funciona muy bien para inducir el sueño en una dosis específica que normalmente se considera media o alta. Es interesante notar que las variedades altas en CBD o con proporción THC/CBD cercanos a 1/1 tienen menos poder psicoactivo, el subidón es más suave y diferente, son variedades más equilibradas y son muy recomendables para personas que se inician en el *cannabis* (50).

Por otro lado, existe una posibilidad mínima de que se desarrolle dependencia cuando se consume *cannabis* durante un breve período de tiempo. Sin embargo, los tratamientos a largo plazo conllevan un mayor riesgo de dependencia, por lo que es fundamental valorar los beneficios y los riesgos antes de tomar una decisión en estas situaciones (49).

A continuación, en la Tabla 10 podemos observar los efectos adversos comúnmente reportados en los estudios incluidos en esta revisión, así mismo en la Figura 13 se observa cuál es el efecto adverso que tuvo mayor incidencia.

Tabla 10. Efectos adversos que reportan los estudios (elaboración propia)

Estudio	Efectos adversos
Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD) (40)	Sequedad de boca Diarrea Aturdimiento Somnolencia Náuseas Vómitos Dolor abdominal
Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer (41)	Mareos Sequedad de boca Aumento del apetito Somnolencia Efecto psicoactivo
Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of 1:1	Confusión Somnolencia Ansiedad Cambios de humor Taquicardia Náuseas

delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) (42)	Vómitos Dolor abdominal
Short-Term Medical Cannabis Treatment Regimens Produced Beneficial Effects among Palliative Cancer Patients (43)	Mareos Cansancio Alucinaciones Ansiedad Desmayo Fatiga Náuseas Somnolencia Debilidad
Oral Tetrahydrocannabinol (THC):Cannabinoid (CBD) Cannabis Extract Adjuvant for Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial (44)	Sedación Mareos Sequedad de boca Ansiedad Confusión Palpitaciones Alucinaciones Cambios de humor
UK Medical Cannabis Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes (45)	Cansancio Somnolencia Ataxia Disgeusia
An Open-Label Pilot Study Testing the Feasibility of Assessing Total Symptom Burden in Trials of Cannabinoid Medications in Palliative Care (46)	Somnolencia Empeoramiento del estado de ánimo Hipertensión Náuseas Vómitos Dolor abdominal Ansiedad Confusión Taquicardia

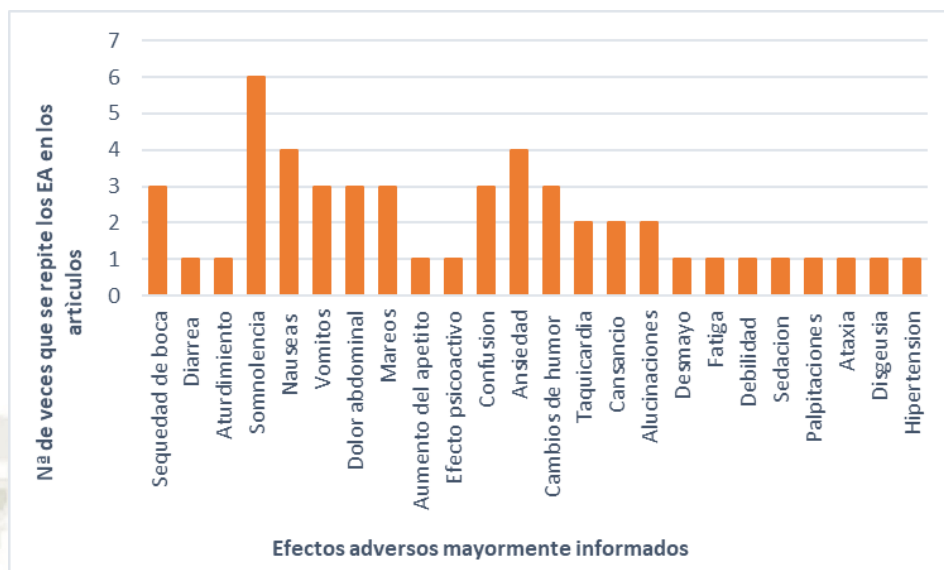


Figura 13. Efectos adversos del consumo de cannabis medicinal reportados por los estudios (elaboración propia)

### 3.4.8 SÍNTESIS Y ANÁLISIS DE LAS INVESTIGACIONES DE EXTRACCIÓN DE RESINA DE CANNABIS

En el estudio (70) Utilizaron varias técnicas incluyendo Maceración dinámica (DM), Extracción asistida por ultrasonido (EAU), Extracción asistida por microondas (MAE) y Extracción de fluidos supercríticos (SFE). En las tres primeras técnicas se utilizó el mismo solvente (etanol) con la misma cantidad de muestra. Entre los resultados se obtuvieron que en la DM se extrajo mayor cantidad de CBDA, mientras que por la MAE se obtuvo mayor CBD como se muestra en la Figura 14, debido a la alta temperatura de extracción que se alcanza. Finalmente se escogió a la DM, usando etanol como disolvente, como la mejor técnica de extracción de cannabinoides (69).

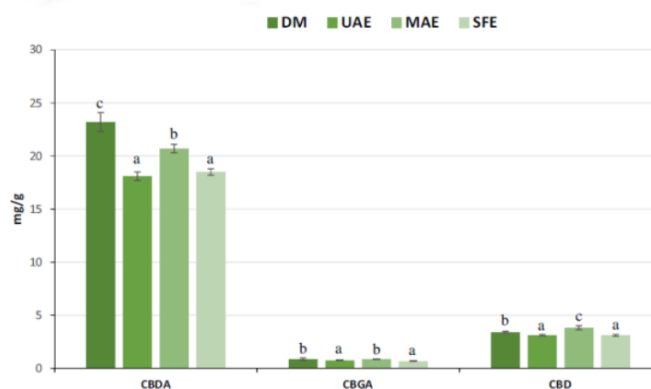


Figura 14. Comparación del rendimiento de extracción (mg/g) mediante la aplicación de diferentes técnicas de extracción (70)

En el estudio (71) usaron tres técnicas de extracción para los cannabinoides CBD y CBG siendo estas, extracción por maceración, extracción asistida por ultrasonido (EAU) y extracción de calor por reflujo (RHE). Como resultados se obtuvieron que la maceración tuvo una proporción más baja de CBD y CBG a comparación de RHE y EAU, siendo esta última la más óptima debido a que se obtuvo una mayor cantidad de cannabinoides y se requiere menos tiempo, energía y costo.

En el proyecto de investigación (72) utilizaron las técnicas de extracción con disolvente básico, extracción por arrastre de vapor y extracción a partir de hielo seco. Se utilizó aproximadamente 10 gramos de la muestra descarboxilada, teniendo entre los resultados que la extracción a partir de hielo seco tuvo un mejor rendimiento por lo que se obtuvo un aproximado de 4 g de resina, en la extracción por arrastre de vapor se tuvo un volumen de 90 ml considerado alto por los 10 gramos de muestra que se utilizó, al contrario en la extracción con disolvente básico se tuvo un rendimiento bajo logrando obtener 1.19 g por los 10 g de muestra y esto puede ser debido a que no hubo un control de la temperatura. Se concluyo que la extracción por arrastre de vapor tuvo mayores resultados de CBD con un 7,42 % además que es un método caracterizado por no tener residuos tóxicos. A continuación, en la Tabla 11 se detalla las características de las extracciones de la resina de cannabis.

*Tabla 11. Características de los estudios de extracción de resina de cannabis (elaboración propia)*

Estudio	Métodos a utilizar	Solvente a usar	Gramos de material seco	Resultados
Development of a new extraction technique and HPLC method for the analysis of non-psychoactive cannabinoids in fibre-type Cannabis sativa L. (hemp) (70)	Maceración dinámica (DM), Extracción asistida por ultrasonido (EAU), Extracción asistida por microondas (MAE) y Extracción de fluidos supercríticos	10 ml de Etanol, en SFE se utilizó SC-CO2	<b>DM:</b> (0,25 g) con 10 ml de EtOH <b>EAU:</b> 0,25 g de muestra con 10 ml de EtOH <b>MAE:</b> muestra (0,25 g) con 10 ml de EtOH <b>SFE:</b> 50 ml con 5 g de muestra en polvo	- DM proporcionó una cantidad significativamente alta de CBDA. - El mayor contenido de CBD se encontró con MAE

	(SFE)			
Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in Cannabis sativa L. spp. sativa (hemp) (71)	Extracción por maceración, extracción asistida por ultrasonido (EAU) y extracción de calor por reflujo (RHE)	Etanol	<b>MD:</b> 1 g con 10 ml de EtOH <b>EAU:</b> 1 g con 10 ml de EtOH <b>RHE:</b> 1 g con 10 ml de EtOH	- La maceración tuvo una proporción más baja de CBD y CBG - EAU se obtuvieron las mayores cantidades de CBD y CBG
Determinación del método de extracción más efectivo en la obtención de extractos ricos en cannabinoides a partir de 3 procesos diferentes (72)	Extracción con disolvente básico Extracción por arrastre con vapor Extracción a partir del hielo seco	Etanol Agua Hielo seco	10 g con 20 ml de EtOH 10 g con 50 ml de agua 10 g con 100 g de hielo seco	- Extracción con disolvente básico se obtuvo 1,1959 g del extracto - Extracción por arrastre con vapor se obtuvo 90 mL - Extracción con hielo seco se obtuvo aproximadamente 4 g de resina

### 3.4.9 Aceite de *cannabis*

#### 3.4.9.1 Definición

Es un extracto resinoso concentrado de color ligeramente amarillo, obtenido de la extracción de las flores secas con diversos disolventes. Su aspecto es viscoso y pegajoso (55,56).

El *cannabis* medicinal se define como un producto farmacéutico a base de extractos de cannabinoides (57).

### 3.5 Administración

La marihuana tiene 3 vías de administración siendo estas: la vía oral, vía sublingual y la vía tópica.

- La mayoría de veces el *cannabis* se fuma, lo que hace que tenga una absorción más rápida en el torrente sanguíneo con una concentración máxima alrededor de 2 a 10 minutos; pero esta forma de administración no está permitida como uso terapéutico por diversas razones, la más común es por ser una mezcla de varios cannabinoides y sustancias carcinógenas dañinas para los

pulmones.

- La farmacocinética es variable cuando se consume por vía oral, las concentraciones sanguíneas máximas ocurren de 1 a 6 horas de la administración y su vida media es de 20 a 30 horas. Las preparaciones orales de *cannabis* tienen un inicio de acción lento, pero una duración larga y la absorción puede verse reducida por los alimentos o potenciada por los lípidos o solventes oleosos. Esta forma de administración es utilizada por pacientes con enfermedades crónicas.
- La vía tópica no presenta muchos estudios sobre la distribución y disponibilidad; por lo que los distintos componentes del *cannabis* tienen propiedades antiinflamatorias y analgésicas, estudios señalan que se utiliza para el dolor de artrosis y un posible uso para los problemas de la piel, por ejemplo, en el acné, psoriasis y heridas (58,59,60).

### **3.6 MARCO LEGAL DEL USO MEDICINAL DE CANNABIS EN EL PERÚ**

#### **3.6.1 LEY N.º 30681: LEY QUE REGULA EL USO MEDICINAL Y TERAPÉUTICO DEL CANNABIS Y SUS DERIVADOS**

La Ley N.º 30681 emitida en el año 2017, aprobó el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados.

Sobre la producción y suministro de insumos para la investigación medicinal y terapéutica del *cannabis* son competencia exclusiva del ministerio de salud (MINSU), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y las demás dependencias afines establecerán condiciones, requisitos y procedimientos para tal fin (61).

La ley N.º 30681 Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados, su objetivo es garantizar el derecho fundamental a la salud de todas las personas y permitir el acceso al *cannabis* y sus derivados únicamente con fines médicos y terapéuticos; proporciona información sobre las definiciones, así como los tipos de licencias que se requieren para realizar las actividades de investigación, producción, importación y comercialización del *cannabis* y derivados para fines medicinales y terapéuticos.

En nuestro marco legal, se tiene en cuenta al *Cannabis* psicoactivo con un contenido de THC superior o igual al 1% en peso seco y se considera no psicoactivo cuyo contenido de THC es inferior al 1% (62).

### **3.6.2 DECRETO SUPREMO QUE APRUEBA EL REGLAMENTO DE LA LEY N.º 30681, LEY QUE REGULA EL USO MEDICINAL Y TERAPÉUTICO DEL *CANNABIS* Y SUS DERIVADOS**

Así mismo, el Decreto Supremo N.º 005-2019-SA. aprueba el reglamento de la Ley N.º 30681, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados brinda información acerca de los tipos de las licencias que se deben considerar:

- Licencia para investigación científica
  - Licencia para universidades e instituciones de investigación en salud
  - Licencia para universidades e instituciones de investigación agraria
  - Licencia de importación y/o comercialización
  - Licencia para la producción de *cannabis* y sus derivados, de las cuales se otorgan 3 tipos de licencias:
    - Licencia de producción que incluye el cultivo
    - Licencia de producción que no incluye el cultivo
    - Licencia de producción que incluye la producción de semillas
- (63,64)

### **3.6.3 LEY N.º 31312: LEY QUE INCORPORA Y MODIFICA ARTÍCULOS DE LA LEY 30681**

#### **Incorporación de los artículos 3-A y 8-A a la Ley 30681**

1. Artículo 3-A. Definición de producción artesanal con cultivo asociativo
2. Artículo 8-A. Licencia para producción artesanal con cultivo asociativo

**Artículo 2. Modificación de los artículos 3, 4 y 5 de la Ley 30681, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados**

#### **Artículo 3. Autorizaciones**

Se autoriza el uso informado, la comercialización y la producción farmacológica o artesanal de los derivados del *cannabis* con o sin cultivo de la planta del género *Cannabis*, así como la investigación e importación del *cannabis* y sus derivados, exclusivamente con fines medicinales y

terapéuticos.

#### **Artículo 4. Registros**

Registro de personas naturales o jurídicas importadoras, comercializadoras o asociaciones que realizan actividad de producción artesanal de derivados de *cannabis* con cultivo asociativo de la planta del género *Cannabis* con fines medicinales y terapéuticos.

#### **Artículo 5. Licencias**

Los tipos de licencia son los siguientes:

- a) Licencia para la investigación científica, con o sin cultivo de la planta del género *Cannabis*, para las universidades e instituciones de investigación agraria y en salud.
- b) Licencia para la importación de *cannabis* y sus derivados y/o comercialización de derivados de *cannabis*.
- c) Licencia para la producción de derivados de *cannabis*, con o sin cultivo de la planta del género *Cannabis*, que se otorga exclusivamente a las entidades públicas y laboratorios debidamente registrados y certificados.
- d) Licencia para la producción artesanal de derivados de *cannabis* con cultivo asociativo de la planta del género *Cannabis*, con fines medicinales y terapéuticos, que se otorga a asociaciones debidamente acreditadas y certificadas (65).

### **3.7 MARCO LEGAL DEL CANNABIS EN ESTADOS UNIDOS**

En abril de 2023, el cannabis sigue siendo ilegal a nivel federal, pero totalmente legal a nivel estatal con fines terapéuticos y recreativos en un total de 20 estados (77).

#### **Normativa sobre la marihuana en curso - Estados Unidos**

**MORE ACT. The Marijuana Opportunity Reinvestment and Expungement Act.** [Ley MORE. Ley de Eliminación y Reinversión de Oportunidades de la Marihuana]. Un proyecto de ley para despenalizar el cannabis, permitir la reintegración de las víctimas de la guerra contra las drogas, derogar ciertos delitos relacionados con el cannabis y para otros fines (77).

**Situación actual de la Ley MORE:**

- Se aprobó en el Congreso el 31 de marzo de 2022. Resolución (H. 1017) Previendo la consideración del Proyecto de ley (H.R. 3617) para prever la reintegración de las víctimas de la guerra contra las drogas, la eliminación de ciertos delitos relacionados con la marihuana y otros propósitos. Asegura la consideración de la factura (H.R. 6833) Modifica el título XXVII de la Ley de Salud Pública, la Ley de Impuestos de 1986 y la Ley de Seguridad de los Ingresos de Jubilación de los Empleados de 1974.
- Se recibió en el Senado el 4 de abril de 2022 – H.R.3617 - Marijuana Opportunity Reinvestment and Expungement Act. Se transfiere al "United States Senate Committee on Finance".
- La Ley MORE fue aprobada por la Cámara a principios de 2022 (31 de marzo de 2022) y, si se firma, despenalizaría la marihuana a nivel federal. Por lo tanto, esta sustancia ha sido eliminada de la lista de sustancias incluidas en la Ley de Sustancias Controladas Controlled Substances Act (CSA) (21 U.S.C. 811). Elimina las sanciones penales para quien produzca, distribuya o posea marihuana”. - U.S. CONGRESS (77).

**Leyes estatales sobre uso y posesión legal de la marihuana**

La siguiente lista proporciona un resumen de las leyes sobre el uso de la marihuana de los principales estados.

**California:** En 1996, California se convirtió en el primer estado en legalizar la marihuana medicinal.

- Despenalización – Sec. 11357 – 11362.9
- Marihuana medicinal – Sec. 11362.7 – 11362.83
- Marihuana recreativa – Prop. 64: Ley de Uso Adulto de la Marihuana

**Colorado:** En 2012, Colorado se convirtió en el primer estado (junto con Washington) en legalizar el uso recreativo. El estado había legalizado previamente el cannabis medicinal en el año 2000.

- Despenalización – Sec. 18-18-406

- Marihuana medicinal – Sec. 18-18-406
- Marihuana recreativa – Artículo XVIII, Sec. 16

**Connecticut:** La marihuana recreativa se legalizó en Connecticut el 1 de julio de 2021. El uso y la posesión de pequeñas cantidades de marihuana recreativa son legales para personas mayores de 21 años.

- Despenalización – Sec. 21a-279a
- Marihuana medicinal – Una ley con respecto al uso paliativo de la marihuana; Sec. 21a-253
- Marihuana recreativa – Public Act 21-1

**Florida:** Si bien el uso recreativo aún es ilegal en Florida, los votantes aprobaron el uso de la marihuana medicinal en 2016

- Despenalización – En algunas jurisdicciones locales.
- Marihuana medicinal – Sec. 381.986

**Hawái:** La marihuana medicinal es legal en Hawái desde el año 2000, mientras que el uso recreativo y la posesión aún son delitos condenables.

- Despenalización – (no hay contenido aún)
- Marihuana medicinal – Sec. 329-121 a 329-128

**Luisiana:** Si bien la legislatura legalizó la marihuana medicinal en 1991, no había un sistema implementado para suministrar legalmente la droga hasta que el gobernador promulgó un proyecto de ley que ampliaba el programa en 2016.

- Despenalización – En algunas jurisdicciones locales.
- Marihuana medicinal – Proyecto de ley del senado 271

**Nueva Jersey:** La marihuana medicinal es legal en Nueva Jersey desde 2010 y en el 2021 el gobernador Murphy promulgó la Ley de Regulación,

- Despenalización – S-3454 (P.L.2021,c.25)
- Marihuana medicinal – Sec. 24:6I-1 y subsiguientes.
- Marihuana recreativa – A-1897 (P.L.2021,c.19)

**Nueva York:** El estado también ha legalizado la marihuana medicinal en 2014 y ahora es legal que los adultos mayores de 21 años posean hasta tres onzas de cannabis y hasta 24 gramos

de cannabis concentrado para uso personal.

- Despenalización – PEN, Sec. 221.05
- Marihuana medicinal – PBH, Sec. 3360 y subsiguientes.
- Marihuana recreativa – the Marijuana Regulation and Taxation Act (MRTA).

**Washington:** Junto con Colorado fueron los primeros estados en legalizar la marihuana recreativa en 2012 y el cannabis medicinal ha sido legal desde 1998.

- Despenalización – (no hay contenido aún)
- Marihuana medicinal – Sec. 69.51A.005 y subsiguientes.
- Marihuana recreativa – Sec. 69.50.4013

**Wisconsin:** Si bien la marihuana medicinal y la marihuana recreativa aún son ilegales en virtud de la ley de Wisconsin, el estado permite el uso de cannabidiol para tratar trastornos de convulsiones en niños.

- Marihuana medicinal – Senate Bill 10 – Uso del cannabidiol (78)

### 3.8 Marco legal del uso de *Cannabis sativa* en América latina

En la Figura 15 se observa los países que permiten el uso médico o recreativo legal del *cannabis*.

#### Un futuro en verde

##### Países que permiten el uso médico y/o recreativo del cannabis

A abril de 2021

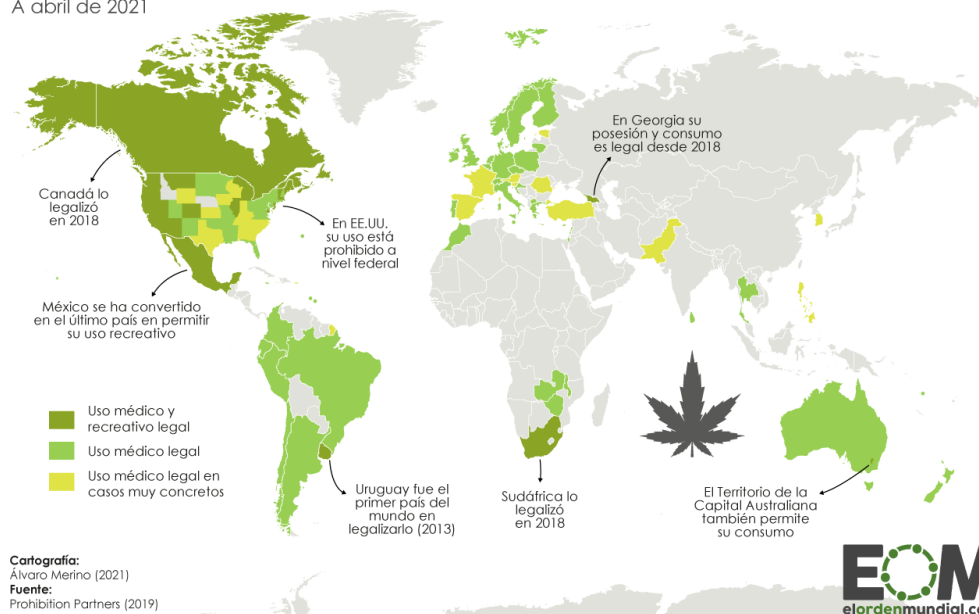


Figura 15. Mapa mundial sobre la legalización del cannabis (fuente: el orden mundial 2021)

**Colombia: LEY 1787 DE 2016**

**Artículo 1º.** Objeto de la ley. La presente ley tiene por objeto: La presente ley tiene como objeto crear un marco regulatorio para el cultivo, producción, almacenamiento, transformación, comercialización y uso del cannabis y sus derivados para uso adulto, con el fin de proteger a la población colombiana de los riesgos de salud pública y de seguridad asociados al vínculo con el comercio ilegal de sustancias psicoactivas (79).

**Argentina: LEY 27350 “INVESTIGACIÓN MÉDICA Y CIENTÍFICA DEL USO MEDICINAL DE LA PLANTA DE CANNABIS Y SUS DERIVADOS”**

**Artículo 1º.-** Objeto. La presente ley tiene por objeto establecer un marco regulatorio para la investigación médica y científica del uso medicinal, terapéutico y/o paliativo del dolor de la planta de cannabis y sus derivados, garantizando y promoviendo el cuidado integral de la salud.

**Art. 2º.-** Programa. Créase el Programa Nacional para el Estudio y la Investigación del Uso Medicinal de la Planta de Cannabis, sus derivados y tratamientos no convencionales, en la órbita del Ministerio de Salud (80).

**Canadá:**

En julio de 2001, Health Canada publicó las normas de acceso para el uso del cannabis medicinal (Access to Cannabis for Medical Purposes Regulations, ACMPR).

Entró en vigor el antiguo "Reglamento sobre la marihuana para fines médicos" (MMPR) y reemplazó al "Reglamento sobre el acceso a la marihuana para fines médicos" (MMAR). El reglamento del MMPR establece las condiciones para las actividades comerciales, producción y distribución de la marihuana seca de alta calidad con recomendación del médico.

El 24 de febrero de 2016, el Tribunal Federal del Canadá, tomó la decisión en el proceso Allard v. Canada, el "Reglamento de acceso al cannabis con fines terapéuticos" (ACMPR) promueve el consumo de cannabis (81,82).

**Uruguay: Ley N° 19172 MARIHUANA Y SUS DERIVADOS**

**Artículo 1º.-** Declárense de interés público las acciones tendientes a proteger, promover y mejorar la salud pública de la población mediante una política orientada a minimizar los riesgos y a reducir los daños del uso del cannabis, que promueva la debida información, educación y prevención, sobre las consecuencias y efectos perjudiciales vinculados a dicho consumo, así como el tratamiento, rehabilitación y reinserción social de los usuarios problemáticos de drogas (83).

**Chile:**

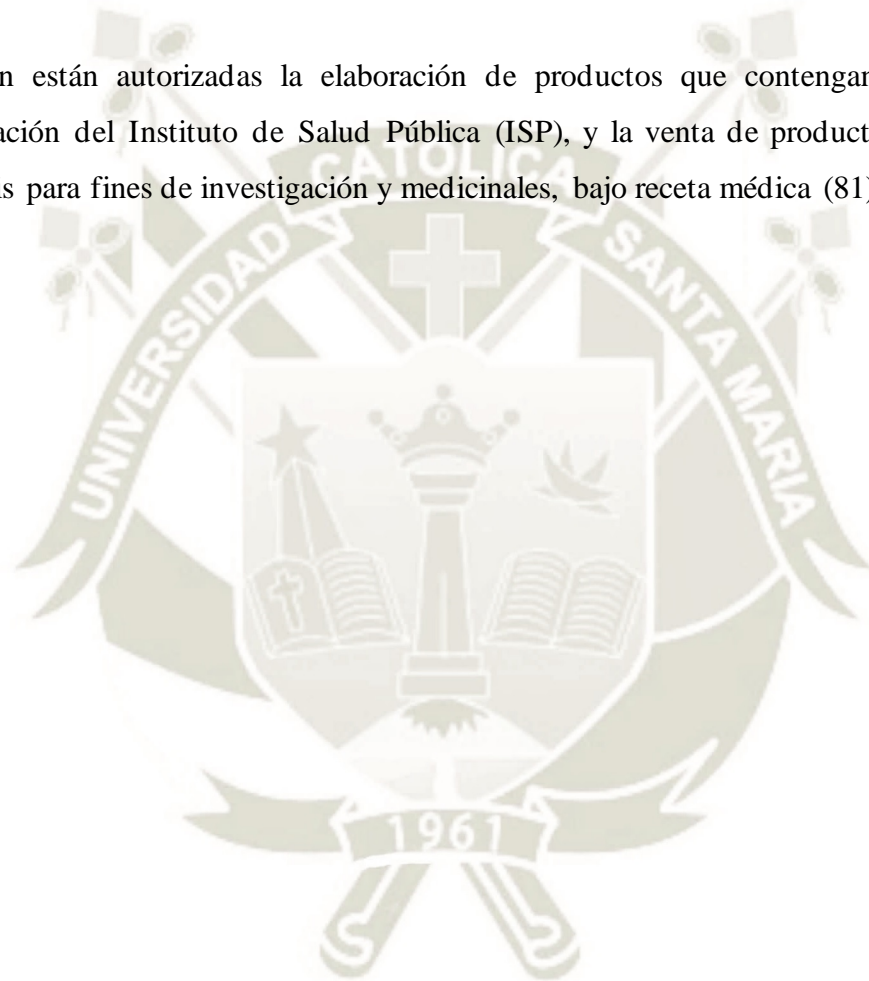
**I. Antecedentes generales sobre el uso legal del cannabis en Chile**

**1. La penalización del consumo y tráfico de cannabis en la Ley N° 20.000**

**b) Uso terapéutico del cannabis**

el uso terapéutico del cannabis está autorizado por la ley mediante el Decreto N° 84, de 2015, del Ministerio de Salud, que modifica los reglamentos 4044 y 405, ambos de 1983, Reglamento de Estupefacientes y Reglamento de Psicotrópicos, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud.

También están autorizadas la elaboración de productos que contengan cannabis, previa autorización del Instituto de Salud Pública (ISP), y la venta de productos elaborados con cannabis para fines de investigación y medicinales, bajo receta médica (81).





## CAPÍTULO II

## CONCLUSIONES

1. Después de todos los efectos observados lamentablemente no se puede dar mayor información con respecto al método de obtención de la resina de cannabis ya que estos documentos no describen el método de obtención de la resina de cannabis que utilizaron, sin embargo, los más reportados hasta la fecha son la extracción con CO<sub>2</sub>, extracción por maceración dinámica y extracción por ultrasonido. Aunque existen diferencias significativas entre los métodos de extracción, no se puede concluir que método es el más efectivo para la extracción de cannabinoides.
2. Debido a que en la mayoría de estudios no han habido tratamientos aislados salvo uno y la aplicación solo fue en forma de aceite, no hay datos suficientes para poder discutir los efectos terapéuticos del THC y CBD, además que los estudios no fueron homogéneos con respecto a la dosis del cannabis, además que la mayoría de los artículos tuvieron una muestra pequeña de pacientes, el seguimiento fue a corto plazo y la falta de grupos control en muchos de los estudios, no se pudo observar diferencias significativas entre los efectos beneficiosos del THC y el CBD; pero se observaron algunas diferencias entre ellos, por ejemplo en el artículo (43) se recomienda el tratamiento con mayor predominio de CBD a aquellos pacientes que tienen alta carga de síntomas, así como la utilización de THC predominante en pacientes con problemas de sueño. Sin embargo, se debería investigar más la seguridad y los beneficios del cannabis medicinal a largo plazo para el control paliativo de los síntomas en pacientes oncológicos.
3. De acuerdo a los datos encontrados en los siete artículos discutidos, se observa que el mayor efecto terapéutico reportado sobre la sintomatología del cáncer está dirigido a los pacientes con problemas de dolor, seguido de pacientes con náuseas y vómitos.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda hacer mayores investigaciones continuas de estudios de ensayos controlados sobre el uso del *cannabis* medicinal para tratar los síntomas en pacientes oncológicos.

Se sugiere ampliar la investigación en estudios de ensayos controlados, experimentales sobre el uso del *cannabis* como efecto antitumoral en la población de pacientes con cáncer ya que podría convertirse en una herramienta prometedora para la cura del cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S, G., HB, S., K, L., R, T., BS, R., PS, S., ... AB, O. (2021). Safety and efficacy of low-dose medical *cannabis* oils in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 48. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102708>
2. Malhotra, P., Casari, I., & Falasca, M. (2021). Therapeutic potential of cannabinoids in combination cancer therapy. *Advances in Biological Regulation*, 79. <https://doi.org/10.1016/j.bior.2020.100774>
3. Oliveira, N. C., & Bitencourt, R. M. de. (2021). POSSIBILIDADES FUTURAS NA TERAPÊUTICA DE DIVERSAS PATOLOGIAS UTILIZANDO COMPOSTOS CANABINÓIDES. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, 7(5), 12–28. <https://doi.org/10.51891/rease.v7i5.1171>
4. Aviram J, Lewitus GM, Vysotski Y, Amna MA, Ouryvaev A, Procaccia S, Cohen I, Leibovici A, Akria L, Goncharov D, Mativ N, Kauffman A, Shai A, Bar-Sela G, Meiri D.(2022). The Effectiveness and Safety of Medical *Cannabis* for Treating Cancer Related Symptoms in Oncology Patients. *Frontiers in Pain Research*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.861037>
5. Zolotov, Y., Eshet, L., & Morag, O. (2021). Preliminary assessment of medical *cannabis* consumption by cancer survivors. *Complementary Therapies in Medicine*, 56. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2020.102592>
6. Diz R., R.F, Garza C., A., Olivas V., E.K., Montes E., J.G. y Fernández L., G.S. (2019). Cáncer y depresión: una revisión. *Psicología y Salud*, 29(1), 115-124.
7. Organización Mundial de la Salud. Cancer. Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1)
8. Organización Mundial de la Salud. Cancer. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
9. Fraguas-Sánchez, A. I., Fernández-Carballido, A., Simancas-Herbada, R., Martín-Sabroso, C., & Torres-Suárez, A. I. (2020). CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer. *International Journal of Pharmaceutics*, 574. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118916>
10. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, RL, Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. y Bray,

- F. (2021). Estadísticas globales del cáncer 2020: Estimaciones de GLOBOCAN de incidencia y mortalidad en todo el mundo para 36 cánceres en 185 países. CA: Revista sobre el cáncer para médicos, 71 (3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
11. Salas, D., & Peiró, R. (2013). Evidencias sobre la prevención del cáncer. Revista Española de Sanidad Penitenciaria, 15(2), 66–75. <https://doi.org/10.4321/s1575-06202013000200005>
12. Marzo-Castillejo, M., Vela-Vallespín, C., Bellas-Beceiro, B., Bartolomé-Moreno, C., Melús-Palazón, E., Vilarrubí-Estrella, M., & Nuin-Villanueva, M. (2018). Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización PAPPS 2018. Atención Primaria, 50, 41–65. [https://doi.org/10.1016/S0212-6567\(18\)30362-7](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(18)30362-7)
13. Instituto Nacional del Cáncer. Cómo se diagnostica el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico>
14. Instituto Nacional del Cáncer. Tipos de tratamiento. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos>
15. Instituto Nacional del Cáncer. Cirugía para tratar el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/cirugia>
16. Instituto Nacional del Cáncer. Inmunoterapia para tratar el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>
17. Instituto Nacional del Cáncer. Quimioterapia para tratar el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/quimioterapia>
18. Instituto Nacional del Cáncer. Radioterapia para tratar el cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>
19. Instituto Nacional del Cáncer. Efectos secundarios del tratamiento del cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios>
20. Bonini, S. A., Premoli, M., Tambaro, S., Kumar, A., Maccarinelli, G., Memo, M., & Mastinu, A. (2018, December 5). *Cannabis sativa*: A comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history. Journal of Ethnopharmacology. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.09.004>
21. Chugá Alvarado, D.A.(2021). Descripción actualizada del uso terapéutico de los

- cannabinoides THC y CBD obtenidos a partir del *cannabis*. [Trabajo de Titulación modalidad Artículo Profesional de Alto Nivel previo a la obtención del título de Químico Farmacéutico]. UCE.
22. De la Fuente, J. R. (2015). *Marihuana y salud*. (Vol. 4, pp. 42–191). Fondo de Cultura Económica.
  23. Alba Naranjo, M.N.; Minchala Espinoza, L.A (2022) “EXTRACCIÓN DE ACEITE ESENCIAL DE *Cannabis sativa* L. Utilizando dos técnicas de laboratorio, determinando el método más eficiente”. Disponible en: <https://dspace.ups.edu.ec/bitstream/123456789/23370/1/UPS-CT010055.pdf>
  24. McPartland, J. M. (2018). *Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species*. *Cannabis and Cannabinoid Research*, 3(1), 203–212. <https://doi.org/10.1089/can.2018.0039>
  25. Villaverde, P.S (2019). Técnicas de extracción y caracterización de cannabinoides a partir de la planta *cannabis sativa* L. Disponible en: [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/154558/Sandiego\\_Villaverde\\_Pablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/154558/Sandiego_Villaverde_Pablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  26. García Calderón Valdivieso, M.I. (2017). La despenalización del *cannabis sativa* y el derecho a la salud. Disponible en: [https://repositorio.ulima.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12724/6052/Garc% c3%ada %20Calder%c3%b3n %20Valdivieso\\_Mar%c3%ada\\_In%c3%a9s.pdf?sequence=1 &isAllowed=y](https://repositorio.ulima.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12724/6052/Garc%c3%ada_%20Calder%c3%b3n_%20Valdivieso_Mar%c3%ada_In%c3%a9s.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
  27. Bodine, M., & Kemp, A. K. (2021). Medical *Cannabis* Use In Oncology. StatPearls. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34283433>
  28. Morales, P., Hurst, D. P., & Reggio, P. H. (2017, January 1). Molecular Targets of the Phytocannabinoids: A Complex Picture. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_4)
  29. Tomko, A. M., Whynot, E. G., Ellis, L. D., & Dupré, D. J. (2020, July 1). Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in *cannabis*. *Cancers*. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers12071985>
  30. León Cam, J. J. (2017). El aceite de *Cannabis*. *Revista de La Sociedad Química Del Perú*, 83(3), 261–263. Retrieved from <https://bit.ly/2PQO7OP>

31. ElSohly, M. A., Radwan, M. M., Gul, W., Chandra, S., & Galal, A. (2017, January 1). Phytochemistry of *Cannabis sativa* L. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_1)
32. Instituto Nacional de Salud. Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de *cannabis*. Serie N° 07-2016. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias (UNAGESP). 2016. Serie Informe de Revisiones N° 01-2017. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4522.pdf>
33. Mosquera, J. T. (2013). Marihuana *cannabis*: aspectos toxicológicos, clínicos, sociales y potenciales usos terapéuticos. Journal of Chemical Information and Modeling (Vol. 53, pp. 1689–1699).
34. Uso Medicinal de *Cannabis* |. Fundación Canna . Obtenido de <https://www.fundacion-canna.es/uso-medicinal-de-cannabis>
35. Lal, S., Shekher, A., Puneet, Narula, A. S., Abrahamse, H., & Gupta, S. C. (2021, January 1). *Cannabis* and its constituents for cancer: History, biogenesis, chemistry and pharmacological activities. Pharmacological Research. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105302>
36. Kis, B., Ifrim, F. C., Buda, V., Avram, S., Pavel, I. Z., Antal, D., ... Danciu, C. (2019, December 1). Cannabidiol—from plant to human body: A promising bioactive molecule with multi-target effects in cancer. International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20235905>
37. Gómez-García, D. M., & García-Perdomo, H. A. (2022). *Cannabis* medicinal: puntos críticos para su uso clínico. Biomédica, 42(3), 450–459. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6468>
38. Meng, H., Dai, T., Hanlon, J. G., Downar, J., Alibhai, S. M. H., & Clarke, H. (2020, June 1). *Cannabis* and cannabinoids in cancer pain management. Current Opinion in Supportive and Palliative Care. NLM (Medline). <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000493>
39. Chung, M., Kim, H. K., & Abdi, S. (2020, December 1). Update on *cannabis* and cannabinoids for cancer pain. Current Opinion in Anaesthesiology. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000934>

40. Good, P., Haywood, A., Gogna, G., Martin, J., Yates, P., Greer, R., & Hardy, J. (2019). Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: A double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD). *BMC Palliative Care*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12904-019-0494-6>
41. Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman, V., Hilou, M., Lencovsky, O., Betzalel, O., ... Novack, V. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical *cannabis* in large unselected population of patients with cancer. *European Journal of Internal Medicine*, 49, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.01.023>
42. Hardy, J., Haywood, A., Gogna, G., Martin, J., Yates, P., Greer, R., & Good, P. (2020). Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: A double-blind, placebo-controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of 1:1 delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD). *Trials*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04541-6>
43. Aviram, J., Lewitus, G. M., Vysotski, Y., Uribayev, A., Procaccia, S., Cohen, I., ... Meiri, D. (2020). Short-term medical *cannabis* treatment regimens produced beneficial effects among palliative cancer patients. *Pharmaceuticals*, 13(12), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ph13120435>
44. R Sukpiriyagul, A., Chartchaiyarek, R., Tabtipwon, P., Smanchat, B., Prommas, S., Bhamarapratana, K., & Suwannarurk, K. (2023). Oral Tetrahydrocannabinol (THC):Cannabinoid (CBD) Cannabis Extract Adjuvant for Reducing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV): A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *International Journal of Women's Health*, 15, 1345–1352. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S401938>
45. Nimalan, D., Kawka, M., Erridge, S., Ergisi, M., Harris, M., Salazar, O., ... Sodergren, M. H. (2022, December 1). UK Medical *Cannabis* Registry palliative care patients cohort: initial experience and outcomes. *Journal of Cannabis Research*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00114-9>
46. Good, P. D., Greer, R. M., Huggett, G. E., & Hardy, J. R. (2020). An open-label pilot study testing the feasibility of assessing total symptom burden in trials of cannabinoid medications in palliative care. *Journal of Palliative Medicine*, 23(5), 650–655. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/jpm.2019.0540>

47. Espinosa-Jovel, C. (2023). Cannabinoides en epilepsia: eficacia clínica y aspectos farmacológicos. *Neurología*, 38 (1), 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.005>
48. Gómez-García, D. M., & García-Perdomo, H. A. (2022). *Cannabis* medicinal: puntos críticos para su uso clínico. *Biomédica*, 42(3), 450–459. <https://doi.org/10.7705/biomedica.6468>
49. Tránsito, M., & Luengo, L. (2005). El efecto terapéutico del *cannabis*. *OFFARM*, 24 (06), 1–4.
50. Principales efectos secundarios del consumo de *cannabis*. Fundación Canna. Disponible en: <https://www.fundacion-canna.es/principales-efectos-secundarios-del-consumo-de-cannabis>
51. Murillo Castro, J y Ojeda Maldonado, L. (2021). *Determinación del método de extracción más efectivo en la obtención de extractos ricos en cannabinoides a partir de 3 procesos diferentes*. Corporación Tecnológica de Bogotá. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/4436>
52. Lazarjani, M. P., Young, O., Kebede, L., & Seyfoddin, A. (2021, December 1). Processing and extraction methods of medicinal *cannabis*: a narrative review. *Journal of Cannabis Research*. BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s42238-021-00087-9>
53. Castillo, J., & Rico, J. (2020). Desarrollo De Una Propuesta Para La Obtención De Un Aceite De THC Y/O CBD Por El Método De Extracción Con Solvente. *Repositorio Institucional Lumieres*, 53(9), 1689–1699. Retrieved from <https://bit.ly/3cDHLQ1>
54. Valdelamar Duran, R.E., Rueda Baquero, D.A., Díaz García, N. Extracción de CBD por medio de la destilación de vapor saturado. (2021). Disponible en: <http://hdl.handle.net/10882/11362>
55. Bertotto, M. E. (2018). Uso terapéutico de *Cannabis* en Argentina y su marco regulatorio (marzo 2018). Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/uso-terapeutico-de-cannabis-en-argentina-y-su-marco-regulatorio-marzo-2018/>
56. Boletín informativo. Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos – CENADIM. Año 13, Edición 46. Diciembre 2018

57. Brown, D., Watson, M., & Schloss, J. (2019, September 1). Pharmacological evidence of medicinal *cannabis* in oncology: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04774-5>
58. Turner, A. R., & Agrawal, S. (2022). *Marijuana*. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430801/>
59. Vías de administración y productos cannábicos con fines terapéuticos. Fundación Canna. Obtenido de: <https://www.fundacion-canna.es/vias-de-administracion-y-productos-cannabicos-con-fines-terapeuticos>
60. Abu-Anna, M., Salti, T., Khoury, M., Cohen, I., & Bar-Sela, G. (2021). Medical *Cannabis* in Oncology: a Valuable Unappreciated Remedy or an Undesirable Risk? *Current Treatment Options in Oncology*, 22(2). <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00811-2>
61. Perú. Ministerio de Salud. Ley N° 30681, que regula el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados. Noviembre 2017. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-regula-el-uso-medicinal-y-terapeutico-del-cannabis-y-ley-n-30681-1587374-1/>
62. Peruano, E. Ley que regula el uso medicinal y terapeutico del *cannabis*., Ley 30681 viernes 17 de noviembre 2017. Disponible en: [https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2016\\_2021/ADLP/Normas\\_Legales/30681-LEY.pdf](https://leyes.congreso.gob.pe/Documentos/2016_2021/ADLP/Normas_Legales/30681-LEY.pdf)
63. Perú. Ministerio de Salud. Decreto Supremo que aprueba el Reglamento de la Ley N° 30681, Ley que regula el uso medicinal y terapéutico del *Cannabis* y sus derivados. Decreto Supremo N° 005-2019-SA. Disponible en : [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/297302/Decreto\\_Supremo\\_N%C2%BA\\_005-2019-SA.PDF](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/297302/Decreto_Supremo_N%C2%BA_005-2019-SA.PDF)
64. Arispe Chambergo, D.R (2021). “ASPECTOS CLAVES EN LA PRODUCCIÓN DE *CANNABIS* MEDICINAL (*Cannabis sativa* L.) EN URUGUAY Y APRENDIZAJES PARA SU DESARROLLO EN EL PERÚ”. Disponible en: <http://repositorio.lamolina.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12996/4972/arispe-chambergo-daniel.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
65. Perú. Ministerio de Salud. Ley N° 31312, que incorpora y modifica artículos de la ley

- 30681, ley que regula el uso medicinal y terapéutico del *cannabis* y sus derivados. Julio 2021. Disponible en: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-que-incorpora-y-modifica-articulos-de-la-ley-30681-ley-ley-n-31312-1976352-1/>
66. Inzunza, G., & Peña, A. (2019). Del *cannabis* a los cannabinoides una perspectiva médico-científica. *Revista Médica de La UAS*, 9(2), 96–114. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v9.n2.006>
67. Gómez-García DM, García-Perdomo HA. Medical cannabis: Critical points for clinical application. *Biomedica*. 2022 Sep 2;42(3):450-459. English, Spanish. doi: 10.7705/biomedica.6468. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9536813/>
68. NIDA. 2021, Abril 1. ¿Cómo produce sus efectos la marihuana?. Retrieved from <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-marihuana/como-produce-sus-efectos-la-marihuana>
69. Sandiego Villaverde, P. (2020). Trabajo Fin De Grado Técnicas De Extracción Y Caracterización De Cannabinoides a Partir De La Planta Cannabis Sativa L. *Facultad de Ciencias Universidad de Las Illes Balears Año Académico 2019-20*. Disponible en: [https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/154558/Sandiego\\_Villaverde\\_Pablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/154558/Sandiego_Villaverde_Pablo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
70. Brightenti, V., Pellati, F., Steinbach, M., Maran, D., & Benvenuti, S. (2017). Desarrollo de una nueva técnica de extracción y método HPLC para el análisis de cannabinoides no psicoactivos en fibra tipo Cannabis sativa L. (cáñamo). *Revista de análisis farmacéutico y biomédico*, 143, 228–236. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0731708517303527>
71. Baranauskaite, J., Marksa, M., Ivanauskas, L., Vitkevicius, K., Liaudanskas, M., Skyrius, V., & Baranauskas, A. (2020). Development of extraction technique and GC/FID method for the analysis of cannabinoids in Cannabis sativa L. spp. santicha (hemp). *Phytochemical Analysis*, 31(4), 516–521. <https://doi.org/10.1002/pca.2915>
72. Murillo Castro, J.P.; Ojeda Maldonado, L.J. (2021) DETERMINACIÓN DEL MÉTODO DE EXTRACCIÓN MÁS EFECTIVO EN LA OBTENCIÓN DE EXTRACTOS RICOS EN CANNABINOIDES A PARTIR DE 3 PROCESOS DIFERENTES. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/bitstream/handle/11158/4436/1.%20Trabajo%20de%20grado.pdf?sequence=1&isAllowed=y#:~:text=El%20desarrollo%20experimental%20se%20bas%C3%B3,y%20C%20extracci%C3%B3n%20con%20hielo%20seco.>

73. National Human Genome Research Institute. Oncogen. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Oncogen>
74. Valdespino-Gómez, V. M., & Valdespino-Castillo, V. E. (2011). Iniciación y progresión del cáncer: un sistema biológico. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 10(6), 358–365. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-iniciacion-progresion-del-cancer-un-X1665920111969256>
75. Instituto Nacional del Cáncer. Estadificación del cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
76. Lowe, H., Steele, B., Bryant, J., Toyang, N., & Ngwa, W. (2021). Non-cannabinoid metabolites of cannabis sativa L. With therapeutic potential. *Plants*, 10(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/plants10020400>
77. Plan nacional de drogas. Cannabis - Aspectos regulatorios. Situación en diversos países. Estados Unidos. Disponible en: <https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/cannabis/PaisesRegulados/EEUU/home.htm>
78. Calvopina, J. Leyes estatales sobre uso y posesión legal de la marihuana. Disponible en: <https://www.abogado.com/recursos/ley-criminal/marihuana-medicinal/>
79. Congreso de la República de Colombia. PROYECTODELEY. *Pormediodelcualseestablece un marco de regulación y control del cannabis de uso adulto, con el fin de proteger a la población colombiana de los riesgos de salud pública y de seguridad asociados al vínculo con el comercio ilegal de sustancias psicoactivas y se dictan otras disposiciones*. Disponible en: <https://leyes.senado.gov.co/proyectos/images/documentos/Textos%20Radicados/proyectos%20de%20ley/2019%20-%202020/PL%20194-19%20Cannabis.pdf>
80. PODER LEGISLATIVO NACIONAL (P.L.N.) LEY 27350 *Investigación médica y científica del uso medicinal de la planta de cannabis y sus derivados*. Disponible en: <http://leg.msal.gov.ar/atlas/cannabis.html>
81. Weidenslaufer, C.; Cavada, J.P. Uso medicinal del cannabis Derecho nacional y comparado. (2022). Disponible en: [https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/33555/1/BCN\\_Regulacion\\_del\\_uso\\_medical\\_del\\_cannabis\\_2022.pdf](https://obtienearchivo.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/33555/1/BCN_Regulacion_del_uso_medical_del_cannabis_2022.pdf)
82. Organización mundial del comercio. Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio (2016)
83. Ley N° 19.172 MARIHUANA Y SUS DERIVADOS CONTROL Y REGULACIÓN DEL ESTADO DE LA IMPORTACIÓN, PRODUCCIÓN, ADQUISICIÓN, ALMACENAMIENTO, COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN. Disponible en: <https://www.pensamientopenal.com.ar/system/files/2015/09/doctrina42001.pdf>