



CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS ARTÍCULO DE REVISIÓN

Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas

Current status of Cannabis sativa; therapeutic benefits and adverse reactions

Elia de la Caridad Rodríguez-Venegas¹ , Julio Ernesto Fontaine-Ortiz^{2,3} 

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Finlay-Albarrán”. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Comandante Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

³Hospital Clínico Quirúrgico “Comandante Manuel Fajardo”. La Habana, Cuba.

Cómo citar este artículo

Rodríguez-Venegas EC, Fontaine-Ortiz JE. Situación actual de Cannabis sativa, beneficios terapéuticos y reacciones adversas. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(6):e2992. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2992>

Recibido: 29 de septiembre del 2019.

Aprobado: 22 de julio del 2020.

RESUMEN

Introducción: En la actualidad, uno de los temas más polémicos que involucra en gran proporción al campo de la Medicina es el uso terapéutico de

la marihuana y su legalización. Esta planta de reconocimiento milenario ha desatado en las últimas décadas disímiles de controversias dado



el descubrimiento del sistema endocannabinoide que revolucionó la investigación sobre ella.

Objetivo: Describir la situación actual del cannabis, sus beneficios terapéuticos y sus efectos adversos.

Material y métodos: Se realizó una exhaustiva búsqueda y revisión empleando los Descriptores en Ciencias de la Salud, en idioma inglés y español, consultando las bases de datos *Pubmed*, *Scielo*, *Lilacs*, *Cochrane Library* y *Web of Science*, para los últimos 10 años, empleándose un total de 45 artículos como referencias bibliográficas.

Desarrollo: Al Cannabis se le han atribuido efectos farmacológicos, tales como: antinociceptivo, antiepiléptico, inmunosupresivo, antiemético, estimulante del apetito, antimicrobiano, antiinflamatorio y neuroprotector. A su vez, presenta disímiles reacciones adversas como son la predisposición a

varios tipos de cáncer, empeoramiento de desórdenes mentales, dificultades en el aprendizaje y el rendimiento escolar, que constituye una droga portera, entre otros. A pesar de las tendencias legalizadoras no son suficientes las razones para la legalización de esta droga, cuando su principal blanco resulta ser los adolescentes, donde los daños neurológicos que causa son irreversibles.

Conclusiones: Se debe continuar explorando las potencialidades terapéuticas de los cannabinoides a partir de la elaboración de productos farmacológicos bien dosificados y controlados, pues el riesgo de sus efectos adversos es innegable y contundente.

Palabras claves: Abuso de la marihuana, Cannabinoides, Cannabis sativa, dependencia al Cannabis, marihuana, uso de la marihuana

ABSTRACT

Introduction: Currently, one of the most controversial issues that greatly involves the medical field is the therapeutic use and legalization of marijuana. This millennial recognition has led to different controversies in recent decades due to the discovery of the endocannabinoid system which has revolutionized the process of research on this topic.

Objective: To describe the current situation of cannabis, its therapeutic benefits and adverse effects.

Material and methods: An in-depth search and review was carried out using Health Sciences descriptors in English and Spanish. A search was

carried out in PubMed, SciELO, Lilacs, Cochrane Library and Web of Science databases. Publications from the last 10 years were consulted, using a total of 45 articles as bibliographic references.

Development: Some pharmacological effects such as antinociceptive, antiepileptic, immunosuppressive, antiemetic, appetite stimulant, antimicrobial, anti-inflammatory and neuroprotective ones have been attributed to Cannabis. In turn, it presents dissimilar adverse reactions such as predisposition to various types of cancer, worsening of mental disorders, and difficulties with learning and school performance. Cannabis, among others, is considered a starter



drug. Despite the trend towards legalization, there are not enough reasons for the legalization of this drug. Its main target turns out to be the adolescents, among which the neurological damage it causes is irreversible.

Conclusions: The therapeutic potential of cannabinoids should continue to be explored from the production of well dosed and controlled

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, uno de los temas más polémicos que involucra en gran proporción al campo de la Medicina es el uso terapéutico de la marihuana y su legalización. Esta planta de reconocimiento milenario ha desatado en las últimas décadas disímiles de controversias dado el descubrimiento del sistema endocannabinoide que revolucionó la investigación sobre ella, sus principales características y funciones, dada por sus más de 400 componentes, principalmente los cannabinoides, siendo el Delta 9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) el psicoestimulante más abundante y poderoso en esta planta, encargado de sus principales efectos.⁽¹⁾ Los efectos de estas sustancias están en su mayoría asociados a su habilidad para estimular la función del sistema

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una exhaustiva búsqueda y revisión empleando los Descriptores en Ciencias de la Salud: *Cannabis sativa*, *Marihuana*, *Cannabinoides*, *Abuso de la Marihuana*, *Dependencia al Cannabis*, y *Uso de la Marihuana*, en idioma inglés y español, consultando las bases de datos Pubmed, SciELO, Lilacs, Cochrane

pharmacological products, since the risk of their adverse effects are undeniable and overwhelming.

Keywords: Marijuana abuse, Cannabinoids, Cannabis sativa, Cannabis dependence, marijuana, marijuana use.

endocannabinoide.

Cannabis sativa crece en áreas tropicales y su uso ha acompañado a la humanidad desde la antigüedad.⁽²⁾ Es la sustancia ilegal más consumida en el mundo. Según datos del Instituto Nacional de Abuso de Drogas de los Estados Unidos (NIDA) 40 % de los norteamericanos mayores de 12 años y 22 % de los adultos de la Unión Europea han consumido cannabis alguna vez en la vida.⁽³⁾ El uso legal del cannabis medicinal continúa aumentando globalmente, gran cantidad de países han autorizado su legalización, no solo con fines terapéuticos.⁽⁴⁾

Esta revisión se realizó con el **objetivo** de describir la situación actual del cannabis, sus beneficios terapéuticos y sus efectos adversos.

Library y Web of Science, en julio de 2019.

La estrategia de búsqueda empleada fue: Cannabis sativa OR Marihuana AND Cannabinoides AND Uso de la Marihuana AND Abuso de la Marihuana AND Dependencia al Cannabis, para los últimos diez años (2009-2019). Además se revisaron y extrajeron los enfoques



recogidos en textos de autores de gran experiencia en la investigación de este tema. Se obtuvo un total de 86 artículos originales, de revisión y textos y se seleccionaron los de mayor relevancia y novedad para los objetivos planteados. Se descartaron 41 trabajos por diversas razones: no se ajustaban al tema de revisión, el cannabis no era la sustancia principal

DESARROLLO

Breve Historia de la Marihuana

Cannabis sativa es originaria de Asia y su uso para producir fibras y confeccionar diversos productos textiles, data de 4 000 a.n.e, mientras que su registro de uso en la medicina tradicional data de 2 700 a.n.e., donde se describe en el *Pen-Tsao*, el libro de farmacopea más antiguo del mundo, con indicaciones que incluían su uso en los dolores reumáticos, “catarro intestinal”, paludismo y otras. En India, en el *ATharva-Veda*, el libro religioso más antiguo del hinduismo, se menciona esta planta como sagrada, fuente de felicidad, alegría y portadora de la libertad. Su uso en América se estima se inició en América del Sur en el siglo XVI, traídas por los esclavos africanos a Brasil y usada para el dolor de muela y dismenorrea.^(5,6,7)

Desde el siglo XIX, se produce la expansión de su uso desde Inglaterra a Francia, y llega a toda Europa y América del Norte. En la primera mitad siglo XX, fue desplazada lentamente como recurso medicinal, hasta que en los años 1950-1960 se eliminó como uso terapéutico completamente, y se le catalogó como droga de uso ilícito por su potencial efecto psicoactivo y de abuso, criminalizada en casi todos los países del

estudiada, se reiteraban contenidos, algunos estudios presentaban una muestra demasiado pequeña no representativa que limitaba sus resultados, en otros fueron encontrados sesgos de confusión; quedaron 45 trabajos que constituyen la bibliografía de la presente investigación.

mundo. En la década del 70, reaparecen investigaciones sobre esta planta y se reinicia el interés en ella, con aumento notable desde la década del 90, tras el descubrimiento y descripción de los receptores específicos de los cannabinoides en el sistema nervioso.^(1,6)

Características del Cannabis

Cannabis sativa es una planta que pertenece a la familia **Cannabaceae**; fue clasificada botánicamente por primera vez en 1753 por Carl Linnaeus. Posteriormente, en 1785, Jean Baptiste Lamarck descubre otra especie a la cual denomina *C. indica*. Actualmente, el Jardín Botánico de Missouri reconoce trece especies, incluidas *C. sativa* y *C. indica*, además: *C. americana*, *C. chinensis*, *C. erratica*, *C. faetens*, *C. generalis*, *C. gigantea*, *C. intersita*, *C. kafiristanica*, *C. lupulus*, *C. macrosperma* y *C. ruderalis*; mas una serie de variedades para las especies *C. sativa* y *C. indica*.⁽⁵⁾

Tiene una amplia distribución debido a su adaptación geoclimática y ecosistémica.⁽⁸⁾ En su composición química se han identificado aproximadamente 500 compuestos, entre los que se encuentran cannabinoides, terpenos, flavonoides, alcaloides, estilbenos, amidas



fenólicas y lignanamidas. Los cannabinoides son los metabolitos más abundantes y exclusivos de esta especie.⁽⁵⁾ Son los de mayor importancia debido a que son capaces de interactuar con el sistema cannabinoide endógeno. Se han descrito 11 clases químicas de estos cannabinoides, de los cuales el Cannabinol, el Cannabidiol (CBD) y el Delta9-Tetrahydrocannabinol (Δ 9-THC) son los más abundantes y mejor estudiados.⁽⁹⁾

Los cannabinoides tipo THC, son más lipofílicos, tienen efecto psicotrópico y son los principales fármacos que actúan sobre el receptor CB1. Mientras que el CBD, presenta menos lipofilicidad y más acción periférica sin efecto psicotrópico. La vía de administración más efectiva es la inhalatoria. La vía oral es errática y poco efectiva por las barreras naturales y por la degradación gastrointestinal que sufren los principios activos antes de su absorción. La distribución de los cannabinoides, por su naturaleza lipofílica, es amplia y su liberación lenta. Tienen un metabolismo hepático, pulmonar e intestinal rápido. Son de eliminación renal y mayoritariamente fecal. La vida media de los metabolitos varía entre 3 a 20 días, dependiendo del metabolito buscado.^(8,10)

Sistema endocannabinoide

Las acciones de los cannabinoides se producen a través de los “receptores de cannabinoides”: CB1-CB2. Los receptores CB1 están concentrados en los ganglios basales, capa molecular del cerebelo, ciertas partes del hipocampo (región CA3 y capa molecular del giro dentado), capas I y IV de la corteza cerebral, muy pocos en el hipotálamo, tallo cerebral y médula espinal. También se han encontrado a nivel periférico, en

el bazo, amígdalas, corazón y a nivel presináptico en las terminales nerviosas simpáticas. Los receptores CB2 se encuentran fundamentalmente en el bazo, amígdalas y células del sistema inmune.^(6,7) Existe evidencia de otros receptores que se unen a ligandos cannabinoides, tales como GPR55 (receptor acoplado a proteína G 55), presentes en el núcleo caudado y el putamen. Varios reportes confirman la presencia de CB1 y CB2 en glándulas endocrinas. El receptor CB1 ha sido encontrado en la hipófisis, útero, ovarios, testículos y placenta.^(11,12)

Se han identificado tres familias de endocannabinoides, los que actúan en los mismos sitios que los cannabinoides exógenos; estos son la anandamida (AEA), 2-araquidilglicerol (2-AG) y éter de 2-araquidilglicerol con efectos similares a los del Δ 9-THC. Los endocannabinoides se sintetizan por hidrólisis de un fosfolípido de las membranas de las neuronas y otras células cerca de su lugar de acción, en respuesta a un determinado estímulo y se degradan rápidamente.^(6,13) Un aspecto interesante del receptor CB1 es que interacciona con otros receptores como los dopaminérgicos, opioides, valínicos y de orexina-18.^(8,14)

El sistema de la motivación recompensa se encuentra en el cerebro y se compone primordialmente de dos estructuras: el núcleo accumbens (NAc) y el área tegmental ventral (ATV). El ATV activa al NAc al mismo tiempo que inactiva a la amígdala, núcleo involucrado en la generación de la sensación subjetiva de miedo y a la corteza prefrontal, área ampliamente estudiada y reconocida como un componente



crucial para adoptar decisiones. Así que los mecanismos de generación de la sensación subjetiva de placer prescinden activamente del miedo y el razonamiento. El mecanismo por medio del cual el ATV activa e inactiva las mencionadas estructuras es la liberación de dopamina. Los receptores D1 a la dopamina son excitadores, mientras que los D2 son inhibidores. Así, las neuronas del NAc expresan mayoritariamente D1 y las de la amígdala y corteza prefrontal, D2. Las terminales axónicas que llegan al ATV y al NAc expresan CB1, por lo que su aumento facilita la mayor activación de las neuronas de ambas estructuras y esto lleva al sujeto a experimentar la sensación subjetiva de placer.^(1,15,16)

En el sistema nervioso central (SNC) se comportan fundamentalmente como inhibidores de la propagación del impulso nervioso y de la transmisión sináptica, regulan la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico.⁽⁶⁾ Cabe subrayar que durante el proceso de desarrollo cerebral el sistema endocannabinoide regula la proliferación, migración, especificidad y supervivencia de las células neuronales progenitoras, dirige la diferenciación fenotípica neural y favorece la comunicación sináptica.⁽¹⁾

Se ha evidenciado que frente a un estímulo nociceptivo agudo y en modelos de dolor crónico, los niveles de endocannabinoides aumentan en regiones de modulación del dolor, tales como sustancia gris periacueductal, médula rostral ventral y el cuerno dorsal de la médula espinal. La presencia de receptores CB1 en los ganglios basales y cerebelo con acción sobre la dopamina tendrían relación con sus efectos sobre la

reducción de la actividad motora, coordinación y control de movimiento. La presencia en el hipocampo, corteza y su acción sobre sistema inhibitorio del ácido-gamma-aminobutírico (GABA) explicarían los efectos como la alteración del aprendizaje, memoria y cognición. La baja presencia en el tronco cerebral explicaría su baja toxicidad letal en el SNC. Los receptores CB2 en el sistema inmune periférico tendrían relación con efecto inmunomodulador, con el incremento de algunas respuestas humorales y celulares.^(6,12,17,18)

Participa activamente en la regulación de funciones cognitivas superiores (aprendizaje, memoria), en la respuesta al estrés, en la regulación del sueño, en los mecanismos de recompensa y en la ingesta de alimentos. Además, regula la función de numerosas sinapsis (adrenérgicas, colinérgicas, dopaminérgicas, etcétera) y afecta las funciones inherentes a esos sistemas. También se le asigna una función moduladora en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y reproductivo.^(1,19)

Efectos terapéuticos

Estudiar el efecto terapéutico de la cannabis, fumada o ingerida, no es posible ni correcto pues en primer lugar, dependiendo de la planta, la concentración de cannabinoides es distinta con un rango de THC de 1 a 30 %, con un promedio de aproximadamente 10 %; la forma de fumar es muy variable, tanto en la profundidad de la inhalación como en su frecuencia y el humo contiene muchos de los carcinógenos del tabaco y por la forma de fumarla se retiene en los pulmones tres veces más alquitrán y cinco veces más monóxido de carbono.⁽¹⁵⁾ Para evaluar



médicamente la actividad de los cannabinoides se requieren presentaciones elaboradas por la industria farmacéutica con dosis fijas, habitualmente bajas y que eviten los efectos tóxicos. Para evitar efectos adversos y psicotrópicos se están diseñando análogos sintéticos que permitan mejorar la efectividad terapéutica. Se propone el uso de agonistas CB1 que no crucen la barrera hematoencefálica, agonistas selectivos CB2, manipular el sistema endocannabinoide minimizando la aparición de efectos adversos o desarrollar nuevas vías de administración.⁽⁸⁾

Al Cannabis se le han atribuido efectos farmacológicos, tales como: antinociceptivo, antiepiléptico, inmunosupresivo, antiemético, estimulante del apetito, antimicrobiano, antiinflamatorio, neuroprotector y efectos positivos en síndromes psiquiátricos, tales como depresión, ansiedad y desórdenes del sueño.

La reducción del dolor descrita es modesta, no logra aliviarlo por completo. Se ha definido su capacidad analgésica como moderado-alta.⁽⁶⁾ El mayor desarrollo de trabajos y evidencia es sobre todo en el tratamiento del dolor neuropático central asociado a la esclerosis múltiple, recomendándose por la Academia Americana de Neurología el uso de fármacos derivados de cannabinoides, tales como Nabiximols y Dronabinol, para el manejo de la espasticidad y dolor central asociado a esta patología.⁽²⁰⁾ En la reciente guía de la sociedad del dolor canadiense, "Consenso para el manejo del dolor crónico neuropático",⁽²¹⁾ se establece la indicación de los cannabinoides como tercera línea, avalados en los resultados positivos encontrados.

En un estudio Abrams, *et al*,⁽²²⁾ observaron la gran efectividad en reducir el dolor de los pacientes que fumaban cannabis en comparación con otro grupo que recibía placebo, todos fumadores con experiencia que sufrían dolor neuropático asociado a VIH.

Dado que opiáceos y cannabinoides producen un efecto analgésico a través de un mecanismo similar, que bloquea tanto en el cerebro y la médula espinal la liberación de neurotransmisores implicados en la transmisión del dolor, es que se propone que los cannabinoides aumentan la potencia analgésica de diversos opiáceos.⁽⁸⁾ De esta forma existe la posibilidad de combinarlos buscando potenciación del efecto analgésico y menor riesgo de aparición de efectos secundarios, tanto de opiáceos como de cannabinoides, apoyado también en que se ha observado que para los cannabinoides se desarrolla tolerancia más rápidamente a los efectos adversos que a los terapéuticos.

En 2017, la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos publicó un estatuto confirmando que el uso del cannabis en el tratamiento del dolor es sostenido por ensayos clínicos bien controlados y que hay evidencia sustancial de que es un tratamiento efectivo para el dolor crónico en adultos.^(23,24) También existe evidencia del cannabis para el tratamiento de la migraña, cefalea crónica, hipertensión intracraneal idiopática y esclerosis múltiple asociada con neuralgia del trigémino.^(24,25,26) Aunque estos últimos usos no están avalados por ensayos clínicos bien



controlados y poseen muestras no representativas, estos elementos limitan los resultados.

El tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia fue uno de los primeros usos médicos del THC y otros cannabinoides. THC y CBD son antieméticos efectivos en pacientes sometidos a quimioterapia, que operan a través de diferentes mecanismos.^(1,8,9,13,18,19,20)

Se emplea en pacientes con síndrome de desgaste asociado al SIDA.^(8,19,24) Los receptores CB1 al activarse en el núcleo hipotalámico puede producir aumento del consumo calórico. La activación en las neuronas del sistema mesolímbico aumenta el deseo hacia los alimentos. Estos receptores también han sido encontrados en el tejido adiposo periférico, y su activación estimula la lipogénesis.⁽²⁷⁾ Estos efectos indican que su consumo mejora el apetito y ofrece ganancia de peso.

Reciente evidencia de los beneficios de la marihuana en pacientes con glaucoma puede ser consistente con su habilidad de producir una gran disminución de la presión intraocular.^(1,8,28) Pero otros medicamentos estándares son más efectivos.

CBD ha atraído un interés particular como agente antiinflamatorio por su falta de efecto psicotrópico. Modelos de animales han mostrado que el CBD es un candidato prometedor para el tratamiento de la artritis reumatoide y para las enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn).^(5,15,24)

El CBD se ha mostrado eficaz y tolerable en el tratamiento de la epilepsia resistente,

especialmente en el Síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome Dravet, dos tipos de epilepsias infantiles raras y graves.^(1,15,19)

Se alega sobre un efecto neuroprotector del cannabis ante enfermedades inflamatorias en el cerebro y la médula espinal, como la esclerosis múltiple, la isquemia cerebral y los traumas cerebrales. Los efectos patológicos de la inflamación incluyen la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y los cannabinoides reducen la producción de estas. Ha sido reportado que poseen actividad antioxidante, independientemente de la activación de receptores CB1/CB2, los cuales ejercen un efecto protector contra el estrés oxidativo en células neuronales. Influyen positivamente en la recuperación neurológica de zonas afectadas por neurodegeneración crónica y aguda.^(29,30,31)

A pesar de que la situación es compleja y no completamente comprendida, la función neuromoduladora del sistema endocannabinoide pudiera ser un interesante objetivo para intervenciones farmacéuticas en desórdenes mentales.⁽¹⁸⁾ Por otra parte, la evidencia científica indica que la exposición crónica a los cannabinoides puede aumentar los riesgos a la salud mental, tal como deterioro de la cognición, depresión, ansiedad, psicosis y dependencia al cannabis en las personas vulnerables.

Lo que se comparte en varias revisiones y artículos es que los cannabinoides no son a la fecha fármacos de primera línea en ninguno de sus efectos terapéuticos descritos y se plantea su uso en asociación a otras terapias o en caso de rescate frente a dolor intratable con los fármacos disponibles. Pero es innegable su potencialidad



terapéutica y los disímiles beneficios que pueden tener los productos sintéticos que se puedan derivar de esta planta; se requeriría un proceso farmacológico con gran fiabilidad para separar y producir presentaciones adecuadas para su consumo, dosificación y control de efectos positivos y negativos.

Efectos adversos

Bajo los efectos de la marihuana se presenta déficit cognitivo y psicomotor; estos son similares a los observados con alcohol y ansiolíticos. Se afectan negativamente el juicio, el aprendizaje, la memoria, la capacidad de abstracción, de concentración y de resolver problemas; además aumenta la latencia de respuesta a estímulos y se reduce la coordinación muscular. Los efectos más importantes de la intoxicación aguda son ansiedad, alucinaciones, ataques de pánico y, a nivel sistémico, aumento de la frecuencia cardíaca y cambios en la presión arterial. La intoxicación crónica suele acompañarse de fallas consistentes en la atención, en la memoria, en la habilidad de procesar correctamente la información y alteración de las percepciones, lo cual puede perdurar por semanas, meses y aún años después de la suspensión de su consumo.^(1,17,28,32,33)

El consumo repetido de marihuana está asociado al desarrollo de dos fenómenos farmacológicos bien conocidos: la tolerancia y la dependencia (psíquica y física). La información disponible revela que 10 % de usuarios de marihuana se transforman, eventualmente, en dependientes.^(2,6,8,10,34)

La marihuana aumenta la actividad de la dopamina en el área mesolímbica y en el núcleo

accumbens.⁽²⁾ Este efecto sobre el sistema de recompensa cerebral es en gran parte responsable de su potencial adictivo.

La evidencia científica muestra que no todos los individuos están en el mismo riesgo de iniciar y desarrollar dependencia. Esta se da por una combinación de factores que incrementan la vulnerabilidad y una ausencia de factores que protegen al individuo (por ejemplo supervisión de padres, alta autoestima, etcétera). Los factores que aumentan la vulnerabilidad pueden ser biológicos y se relacionan con la sensibilidad a los efectos de la droga, genéticos que marcan una predisposición de las personas a desarrollar dependencia a drogas, y los ambientales que pueden incluir la exposición a drogas y la experiencia de vicisitudes en la infancia, especialmente cuando se ha sido víctima de violencia. Otros factores reconocidos son: aislamiento social, baja competencia social, deficiente manejo de conflictos interpersonales, ausencia de actitudes, entre otros.^(1,2,15,19,24,34,35,36,37)

Son numerosas las investigaciones que coinciden en que la asociación entre cannabis y esquizofrenia empeora el pronóstico de la enfermedad.^(2,3,15,16,20,28,30,35) Los primeros episodios son más tempranos, hay más recaídas, rehospitalizaciones más frecuentes, menor adherencia al tratamiento y a los neurolepticos. Para algunas de estas afirmaciones las muestras han sido pequeñas y, por lo tanto, no han alcanzado relevancia estadística.

En un estudio realizado por Sewell, *et al*,⁽³⁸⁾ que incluyó 997 personas con diagnóstico de psicosis del espectro esquizofrénico, se revisó la relación



entre la edad de inicio de la psicosis y el tiempo previo de exposición al cannabis. Los autores detectaron una relación temporal directa entre edad de inicio del consumo de cannabis y edad de inicio de la psicosis. La tendencia es a adelantar en aproximadamente 7 a 8 años el debut de la psicosis. Sin embargo, este grupo no constató que esta vulnerabilidad aumentada se asociara a ninguna edad en particular, ya que no hallaron diferencias entre los que iniciaron el consumo a los 12 y a los 19 años.

El consumo de cannabis podría ser un factor de riesgo para individuos vulnerables a la psicosis; esta vulnerabilidad puede ser tanto biológica como ambiental. De todos modos no es necesariamente una condición suficiente para plantear una relación causal clara.

Varios autores se han referido a las consecuencias negativas de la marihuana en el aprendizaje y el rendimiento escolar. Un efecto importante es el síndrome amotivacional. Este cuadro es patognomónico del adolescente consumidor. Se caracteriza por deterioro en la conducta, pérdida de energía y abulia con importante limitación de las actividades habituales. Se suma un estado de pasividad e indiferencia caracterizado por disfunción generalizada de las capacidades sociales.^(3,35,39) Además que el consumo de marihuana abre las puertas a probar otras drogas más potentes y adictivas.

En un estudio realizado por MENA, *et al*,⁽³⁹⁾ sobre el efecto del consumo de marihuana en las funciones cerebrales de escolares, con una población de 565 alumnos evaluados, apareció disminuido en 15 % el desempeño de alumnos

consumidores en pruebas que evalúan memoria verbal inmediata. Muestra puntajes significativamente superiores para los alumnos no consumidores en comparación a los consumidores en tareas que involucran capacidad de atención, concentración, retención inmediata, percepción, memoria visual y aptitudes visoconstructivas y confirma una alteración en los consumidores de la integración y estructuración de los estímulos espaciales. Mediante la técnica imagenológica NeuroSPECT identificaron las subregiones de perfusión alterada dentro del volumen delimitado por las diferentes áreas de Brodmann. Cabe agregar que los jóvenes reportaron haberla consumido la misma semana del examen del NeuroSPECT. Concluyeron que la marihuana produce, en la corteza cerebral, alteraciones funcionales multifocales. Se compromete especialmente la cognición por hipoperfusión en la proyección del hipocampo (área 36 de Brodmann), el control del ánimo por compromiso del área 25 en el hemisferio izquierdo y la función ejecutiva con anormalidad frontal en área 10 y 11 bilateral. Hay que destacar que la corteza frontal participa en la gama de conductas humanas relacionadas con la dimensión ética, función que también incidiría en el trabajo y la conducta social de los escolares que consumen marihuana.

Se encuentra en varios estudios la relación del consumo del cannabis con el desarrollo de cáncer.^(1,15,28,40,41,42) En un estudio de casos y controles 49 de 173 pacientes diagnosticados con carcinoma escamoso de cabeza y cuello y 176 sujetos libres de este cáncer, se encontró que los fumadores de cannabis tienen un riesgo alto de



desarrollar tal tipo de neoplasia.⁽¹⁾ Vale la pena subrayar que estos hallazgos persistieron después de realizar ajustes por tabaquismo, sexo, edad, raza, educación y otros confusores. Encontraron que en aquellos que consumían más y por más tiempo, el riesgo era mayor.

El receptor cannabinoide GPR55 se expresa en el cáncer de mama, con mayores niveles de expresión correlacionado con mayor agresividad fenotípica. El THC ha sido encontrado en algunos estudios actuando como agonista del GPR55, aumentando la posibilidad de que puede promover la proliferación de células cancerígenas en las mamas.⁽⁴²⁾

Otras reacciones desfavorables: Disminuye la actividad sexual, pues posee potentes efectos contra el sistema parasimpático; produce sequedad en la vagina y bloquea los mecanismos de dilatación de arterias cavernosas responsables de la erección. Afecta a los espermatozoides en su desarrollo, movilidad, favorece nefastas mutaciones en los genes de los progenitores si ambos consumen y tiene carácter teratógeno. En la intoxicación aguda puede producir arritmias y paros cardíacos. La placidez del consumidor frecuentemente se transforma de manera totalmente impredecible en violencia extrema, se describen el Síndrome de Dr Jeckyl and Mr Hyde y el Síndrome de las rositas de maíz, que responden a estos comportamientos.^(3,10,13,15,20,28,32,35,42)

Sobre legalizar

El análisis para evaluar el proceso de legalización de la marihuana es complejo ya que incluye aspectos médicos, económicos, políticos y sociales de carácter nacional e internacional. En

la mayoría de los países, incluido Cuba, las leyes contemplan sanciones penales por tráfico, cultivo o posesión para consumo propio.

Luego del descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, ocurrido a finales del pasado siglo, han surgido miles de investigaciones que están permitiendo conocer sus efectos adversos y terapéuticos.

Las tendencias legalizadoras han sido objetadas por la mayoría de los expertos mundiales y sus prestigiosos equipos de trabajo y centros de investigación reconocidos mundialmente.⁽³⁵⁾ Esto, además de otros motivos sobre disminuir significativamente la criminalidad y violencia extrema que provoca el tráfico de esta droga ilícita, el argumento de que impedir que un adulto en plenas facultades consuma marihuana es una “violación de los derechos humanos” entre otros principios de carácter social, médico, político y económico, han llevado a distintos países a la legalización de la marihuana, ejemplo de ello son Holanda, España, República Checa, Uruguay, Alemania, Argentina, Austria, Canadá, Finlandia, Israel, Portugal y en varios Estados de los Estados Unidos.

Los estados con leyes que permiten el uso medicinal del cannabis han mostrado tener 24,8 % de disminución anual de la tasa de mortalidad por sobredosis con opioides comparado con los Estados que no poseen estas leyes.⁽²⁴⁾

Sativex, un spray oral derivado del cannabis que contiene THC y CBD en relación 1:1, es autorizado para el tratamiento de la espasticidad en la esclerosis múltiple en 29 países. A pesar de ello, ciertos metaanálisis sugieren que su efectividad puede ser limitada y no es recomendado por el



Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Cuidados de Reino Unido.^(17,43)

Epidiolex, una solución oral de CBD derivada de la marihuana, fue autorizada por la Administración de Droga y Alimentos de Estados Unidos en junio del 2018 para el tratamiento de convulsiones en epilepsia infantil: Síndrome de Lennox-Gastaut y el Síndrome Dravet.^(17,44)

Dronabinol y Nabilon son productos sintéticos medicinales que simulan los efectos del THC. Varios países autorizaron su empleo para la anorexia en el SIDA y las náuseas y vómitos en pacientes que reciben quimioterapia que no responden adecuadamente a los antieméticos convencionales.^(6,9,17,45)

Tiene enorme significado que las apreciaciones legalizadoras no sean únicamente criterios individuales de reconocidos equipos de expertos, sino que cuenten con el aval de asociaciones médicas tan prestigiosas como la Organización Mundial de la Salud, la Asociación Psiquiátrica Mundial, Asociación Psiquiátrica Americana, Sociedad Cubana de Psiquiatría, entre otras.⁽³⁵⁾

Si se aborda el argumento de un posible beneficio en el control de su consumo al legalizar, la evidencia internacional indica que esto no es esperable. En los Estados Unidos se ha estudiado, entre alumnos de tercero de preparatoria, cuál es el consumo de acuerdo con la percepción del riesgo entre 1975 y 2008; y el consumo aumenta conforme disminuye la percepción del riesgo.⁽¹⁵⁾

CONCLUSIONES

El cannabis continúa siendo un tema polémico en los distintos sectores de la sociedad, con diferentes intereses por cada uno, las opiniones

El hecho de legalizar sería disminuir la percepción del peligro que produce su consumo. Si se autoriza, los jóvenes y adolescentes, tendrían la idea de que no es tan dañina.

En Cuba, la marihuana es considerada una droga dura pues es capaz de afectar la conciencia, la personalidad y la conducta.⁽³⁵⁾ No son suficientes las razones para la legalización de esta droga, cuando su principal blanco resulta ser los adolescentes, donde los daños neurológicos que causa son irreversibles.

Los autores consideran que se debe continuar con diseños de análogos sintéticos que permitan mejorar la efectividad farmacológica, para aprovechar los beneficios que posee esta planta. De esta manera se puede posibilitar el uso terapéutico de los componentes del cannabis, siempre que se logre desarrollar sus potencialidades terapéuticas y reducir los riesgos.

A pesar de que la presente no es una revisión sistemática, que no utiliza métodos estadísticos rigurosos como el metaanálisis para la selección de artículos, lo cual pudiera resultar una *limitación*, este estudio constituye una revisión descriptiva que proporciona al lector una actualización sobre la realidad del Cannabis, en un periodo de 10 años, que se encuentra en constante evolución. Tiene una gran utilidad en la enseñanza, y también interesará a muchas personas de campos conexos.

contradictorias afirman este hecho. Son indudables los avances en las investigaciones sobre esta planta, se debe continuar explorando



las potencialidades terapéuticas de los cannabinoides a partir de la elaboración de productos farmacológicos bien dosificados y controlados, pues el riesgo de sus efectos adversos es innegable y contundente. La legalización para su uso inhalado sin procesar farmacológicamente, con fines recreacionales u otro tipo, no son la solución a los problemas que

abarca su tráfico y consumo ilegal. La evidencia mundial confirma el aumento del consumo por adolescentes en estos países donde se encuentra autorizada la marihuana, los cuales no sostienen la percepción del riesgo y son el principal blanco de esta droga ilícita que causa daños neurológicos irreversibles en ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodríguez R. Los productos de Cannabis sativa: situación actual y perspectivas en medicina. *Salud Mental* [Internet]. 2012 [Citado 20/07/2019];35(3):247-56. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252012000300009
2. Cardeillac V. Cannabis y esquizofrenia: Revisión de la literatura de los últimos quince años. *Rev Psiquiatr Urug* [Internet]. 2016 [Citado 20/07/2019];80(1):33-44. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-973339>
3. Fernández Artamendi S, Fernández Hermida J, Secades Villa R, García Portilla P. Cannabis y Salud Mental. *Actas Esp Psiquiatr* [Internet]. 2011 [Citado 20/07/2019];39(3):180-90. Disponible en: <https://medes.com/publication/66243>
4. Kilmer B. Recreational Cannabis - Minimizing the Health Risks from Legalization. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [Citado 20/07/2019];376:705-7. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMp1614783>
5. Ángeles GE, Brindis F, Cristians S, Ventura R. Cannabis sativa L., una planta singular. *Rev Mex Cienc Farm* [Internet]. 2014 [Citado 20/07/2019];45(4):[Aprox: 8 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952014000400004
6. Muñoz E. Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Hosp Clín Univ Chile* [Internet]. 2015 [Citado 20/07/2019];26:138-47. Disponible en: https://www.redclinica.cl/Portals/0/Users/014/14/14/cannabis_en_tratamiento-dolor.pdf
7. Philippe MA. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 2012 [Citado 20/07/2019];44(2):125-33. Disponible en: <http://doi.org/10.1080/02791072.2012.684624>
8. Avello M, Pastene E, Fernández P, Córdova P. Potencial uso terapéutico de cannabis. *Rev Med Chile* [Internet]. 2017 [Citado 20/07/2019];145(3):360-7. Disponible en: <http://doi.org/10.4067/S0034-98872017000300010>
9. Landa L, Jurica J, Slivad J, Pechackovae M, Demlova R. Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* [Internet]. 2018 [Citado 20/07/2019];162(1):18-



25. Disponible en: <https://doi.org/10.5507/bp.2018.007>
10. Aloï J, Blair KS, Crum KI, Meffert H, White SF, Tyler PM, *et al.* Adolescents show differential dysfunctions related to Alcohol and Cannabis Use Disorder severity in emotion and executive attention neuro-circuitries. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 2018 [Citado 20/07/2019];19:782-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.06.005>
11. Nadal X, La Porta C, Andreea S, Maldonado R. Involvement of the opioid and cannabinoid systems in pain control: new insights from knockout studies. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2013 [Citado 20/07/2019];716(1-3):142-57. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.01.007>
12. Lau BK, Vaughan CW. Targeting the endogenous cannabinoid system to treat neuropathic pain. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2014 [Citado 20/07/2019];5:28. Disponible en: <http://doi.org/10.3389/fphar.2014.00028>
13. Whiting PF, Wolff R, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, *et al.* Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2015 [Citado 20/07/2019];313(24):2456-73. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2015.6358>
14. Ferré S, Baler R, Bouvier M, Caron MG, Devi LA, Durroux T, *et al.* Building a new conceptual frame work for receptor heteromers. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2009 [Citado 20/07/2019];5(3):131-4. Disponible en: <http://doi.org/10.1038/nchembio0309-131>
15. Del Bosque J, Fernández C, Sánchez R, Díaz DB, Gutiérrez AD, Fuentes A. El problema del consumo de cannabis: el papel del Sector Salud. *Salud Mental* [Internet]. 2013 [Citado 20/07/2019];36(2):149-58. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=41632>
16. Méndez M, Ruiz AE, Prieto B, Romano A. El cerebro y las drogas, sus mecanismos neurobiológicos. *Salud Mental* [Internet]. 2010 [Citado 20/07/2019];33(5):451-6. Disponible en: www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252010000500009
17. Freeman T, Hindocha C, Green S, Bloomfield M. Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ* [Internet]. 2019 [Citado 20/07/2019];365:1141. Disponible en: <http://doi.org/10.1136/bmj.l1141>
18. Hoch E, Niemann D, Von Keller R, Schneider M, Friemel CM, Preuss UW, *et al.* How effective and safe is medical cannabis as a treatment of mental disorders? A systematic review. *Eur Arch of Psych and Clin Neuroscience* [Internet]. 2019 [Citado 20/07/2019];269:87-105. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00984-4>
19. Nanni RI, Del Campo RM, Villamil V. Therapeutic properties of cannabinoid drugs and marijuana in several disorders: A narrative review. *Salud Mental* [Internet]. 2017 [Citado 20/07/2019];40(3):111-8. Disponible en: <http://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2017.014>
20. Koppel BS, Brust JC, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, *et al.* Systematic review: efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders: report of the



Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2014 [Citado 20/07/2019];82(17):1556-63. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000363>

21. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag [Internet]. 2014 [Citado 20/07/2019];19(6):328-35. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2014/754693>

22. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, *et al.* Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology [Internet]. 2007 [Citado 20/07/2019];68(7):515-21. Disponible en: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000253187.66183.9c>

23. Committee of the Health Effects of Marijuana. An evidence review and research agenda. The health effects of cannabis and cannabinoids. The current state of evidence and recommendations for research. [Internet]. Washington: National Academies Press; 2017 [Citado 20/07/2019]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/24625/the-health-effects-of-cannabis-and-cannabinoids-the-current-state>

24. Baron EP, Lucas P, Eades J, Hogue O. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. J Headache Pain

[Internet]. 2018 [Citado 20/07/2019];19(1):37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0862-2>

25. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, Borgelt LM. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. Pharmacotherapy [Internet]. 2016 [Citado 20/07/2019];36(5):505-10. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/phar.1673>

26. Lochte BC, Beletsky A, Samuel NK, Grant I. The use of cannabis for headache disorders. Cannabis Cannabinoid Res [Internet]. 2017 [Citado 20/07/2019];2(1):61-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436334/>

27. Bauer F, Donahoo W, Hollis H, Tsai A, Pottorf B, Johnson J. Marijuana's Influence on Pain Scores, Initial Weight Loss, and Other Bariatric Surgical Outcomes. Perm J [Internet]. 2018 [Citado 23/07/2019];22:18-20. Disponible en: <https://doi.org/10.7812/TPP/18-002>

28. Volkow N, Baler R, Compton W, Weiss S. Adverse Health Effects of Marijuana Use. N Engl J Med [Internet]. 2018 [Citado 23/07/2019];370:2219-27. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMra1402309>

29. Martínez L, Tacoronte JE, Núñez Y, Montalbán M, Cabrera HR. Potencial terapéutico de los cannabinoides como neuroprotectores. Rev Cubana Farm [Internet]. 2007 [Citado 23/07/2019];41(3):[Aprox 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300012

30. Simonienko K, Wygnał N, Cwalina U, Kwiatkowski M, Szulc M, Waszkiewicz N. The reasons for use of cannabinoids and stimulants in



- patients with schizophrenia. *Psychiatr Pol* [Internet]. 2018 [Citado 23/07/2019];52(2):261-73. Disponible en: <https://doi.org/10.12740/PP/68472>
31. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Medical use of cannabis and cannabinoids: questions and answers for policymaking [Internet]. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018 [Citado 23/07/2019]. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/10171/20185584_TD0618186ENN_PD_F.pdf
32. Hall W, Degenhardt L. Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet* [Internet]. 2009 [Citado 20/07/2019];374(9698):1383-91. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61037-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61037-0)
33. Prandi C, Blangetti M, Namda D, Koltai H. Structure-Activity Relationship of Cannabis Derived Compounds for the Treatment of Neuronal Activity-Related Diseases. *Molecules* [Internet]. 2018 [Citado 23/07/2019];23(7):1526. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/molecules23071526>
34. Richter K, Levy S. Big Marijuana — Lessons from Big Tobacco. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 [Citado 23/07/2019];371(5):399-401. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMp1406074>
35. González RA, Donaire IA. Marihuana: Posibles Beneficios vs. Tragedias Cotidianas. La Habana: Editorial Academia; 2017.
36. World Health Organization: Expert Committee on Drug Dependence. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report [Internet]. Geneva: OMS; 2016 [Citado 23/07/2019]. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.2_CBD.pdf
37. Devinsky O, Marsh E, Friedman D, Thiele E, Laux L, Sullivan J, *et al.* Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *The Lancet Neurology* [Internet]. 2016 [Citado 23/07/2019];15(3): 270-8. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00379-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8)
38. Sewell RA, Skosnik PD, García Sosa I, Ranganathan M, D'Souza DC. Behavioral, cognitive and psychophysiological effects of cannabinoids: relevance to psychosis and schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr* [Internet]. 2010 [Citado 23/07/2019];32(Suppl 1):S15–S30. Disponible en: <https://psycnet.apa.org/record/2011-21819-002>
39. Mena I, Dörr A, Viani S, Neubauer S, Gorostegui ME, Dörr MP, *et al.* Efectos del consumo de marihuana en escolares sobre funciones cerebrales demostrados mediante pruebas neuropsicológicas e imágenes de neuro-SPECT. *Salud Mental* [Internet]. 2018 [Citado 23/07/2019];36(5):367-74. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46536>
40. Bowles DW, O'Bryant CL, Camidge DR, Jimeno A. The intersection between cannabis and cancer in the United States. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2012 [Citado 20/07/2019];83(1):1-10. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2011.09.008>
41. Borowska M, Czarnywojtek A, Sawicka Gutaj N, Woliński K, Płazińska MT, Mikołajczak P. The effects of cannabinoids on the endocrine system. *Endokrynologia Polska* [Internet]. 2018 [Citado



23/07/2019];69(6):705-19. Disponible en: <http://doi.org/10.5603/EP.a2018.0072>

42. Reisfield G, Dupont R. Medicinal Use of Marijuana: Recommend against the Medicinal Use of Marijuana. N Eng J Med [Internet]. 2013 [Citado 23/07/2019];368:866-8. Disponible en: <http://doi.org/10.1056/NEJMclde1300970>

43. National Institute for Health and Care Excellence. Do Not Do Recommendations: Sativex to treat spasticity in people with MS because it is not a cost effective treatment [Internet]. Manchester: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [Citado 23/07/2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/donotdo/do-not-offer-sativex-to-treat-spasticity-in-people-with-ms-because-it-is-not-a-cost-effective-treatment>

44. Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information: EPIDIOLEX. [Internet]. United States: Food and Drug Administration; 2018 [Citado 23/07/2019]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210365lbl.pdf

45. Royal College of General Practitioners. Cannabis-based medicines: an interim desktop guide [Internet]. London: Royal College of General Practitioners; 2018 [Citado 23/07/2019]. Disponible en: <https://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research/resources/a-to-z-clinicalresources/cannabis-based-medication.aspx>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Elia de la Caridad Rodríguez-Venegas: Concepción, diseño, búsqueda bibliográfica, análisis y síntesis de la información, redacción del manuscrito.

Julio Ernesto Fontaine-Ortiz: Análisis y síntesis de la información y la revisión del contenido intelectual. Ambos autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.

