

Lima, abril de 2017

SERIE INFORME DE REVISIONES N° 01-2017

Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

INFORME DE REVISIÓN

Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis

Ciudad de Lima / Perú / Abril de 2017

Dr. Luis Suárez Ognio
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Manuel Espinoza Silva
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

MSc. Blg. Gisely Hajar Guerra
Directora Ejecutiva
DIRECCION EJECUTIVA DE ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de actualización de evidencias fue generado en respuesta a un requerimiento del Despacho Vice Ministerial de Salud Pública del Ministerio de Salud del Perú.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores

Marina Piazza ¹
Carla Cortez ¹
Gisely Hajar ¹
Artemio Chang ²
Luis Condori ²
Patricia Garrido ²
Gabriela Colque ²

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Dirección Ejecutiva de Enfermedades No Transmisibles, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud

² Centro Nacional de Salud Intercultural

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>

Para obtener este informe a texto completo en forma gratuita solicitarlo a: unagesp@ins.gob.pe



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú.

Cita recomendada:

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.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	9
I. INTRODUCCIÓN	12
II. OBJETIVO	14
III. MÉTODO.....	15
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES.....	69
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	70
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	71
VIII. FINANCIAMIENTO	71
IX. REFERENCIAS.....	71
ANEXOS	82

MENSAJES CLAVE

- El cannabis contiene múltiples componentes que generan distintos efectos siendo los principales componentes el Tetrahidrocanabinol (THC) y el Canabidiol (CBD). El Delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) es el principal responsable de los efectos farmacológicos y euforizantes de la planta. En contraste, el Cannabidiol (CBD) no genera este efecto.
- Existe sólida evidencia científica acerca de la eficacia del uso de componentes del cannabis para:
 - aliviar el dolor crónico en condiciones neuropáticas severas en pacientes que no hayan respondido al tratamiento con analgésicos convencionales,
 - en la espasticidad de la esclerosis múltiple
 - para tratar náuseas y generar aumento de peso en pacientes afectados por el VIH-SIDA
- Existe limitada evidencia acerca de la eficacia y seguridad del uso de aceite de CBD en el tratamiento de epilepsia refractaria infantil. Sin embargo, a corto plazo la importación del aceite de CBD permitiría atender la demanda de los pacientes. A mediano plazo se podría evaluar mecanismos de producción de productos conteniendo derivados del cannabis, con control por parte del estado.
- Existe sólida evidencia de los efectos nocivos del consumo de THC en población sana especialmente en niños y adolescentes incluyendo mayor riesgo de accidentes, problemas pulmonares, dependencia, deterioro cognitivo, disminución de logros educacionales y ocupacionales, y por último psicosis.
- Se requiere de autorización para el uso de productos conteniendo THC y CBD y

acceso a estos productos para investigación de acuerdo al Reglamento de Investigación del Instituto Nacional de Salud.

- El número de países que ha despenalizado el uso medicinal de cannabis se ha incrementado en los últimos años, existiendo variabilidad en su regulación respecto a los siguientes aspectos: el tipo de cannabinoide, la fuente o suministro de la sustancia, la indicación/prescripción para su uso, el agente prescriptor, la existencia de un programa establecido de uso medicinal, la permisibilidad del cultivo individual, control de la producción a mayor escala y la forma de administración de la sustancia.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

Durante los últimos años, algunos países han despenalizado su regulación para uso medicinal. En el Perú, existen asociaciones de familiares y pacientes con enfermedades crónicas como esclerosis múltiple y epilepsia refractaria. Éstas asociaciones buscan el apoyo de instituciones para la despenalizar el uso medicinal del cannabis, para de esta manera contribuir a aliviar los síntomas ocasionados por dichas enfermedades en personas que no obtienen mejoría con tratamientos convencionales. Por ello han solicitado al Ministerio de Salud (MINSA) que se pronuncie respecto al uso medicinal de cannabis. El MINSA, a su vez, solicitó al Instituto Nacional de Salud (INS) que genere evidencia en el tema. El INS realizó dos revisiones sistemáticas en el tema en septiembre y octubre del 2016. Dado que en los últimos meses ha aparecido importante información en el tema, el presente estudio es una actualización de dichas revisiones.

OBJETIVO

Revisar la información actualizada y disponible acerca de la regulación del uso medicinal de cannabis en diferentes contextos en relación a su efectividad clínica y el impacto de políticas que regulan su uso.

MÉTODO

Se actualizó la búsqueda sistemática en las bases de artículos Medline, LILACS, Cochrane y Scielo hasta marzo 2017, y las referencias de los artículos identificados fueron sin límite de fecha ni idioma. Dos investigadores realizaron la selección de artículos y extracción de datos de manera independiente. Los casos de desacuerdo se resolvieron mediante consenso.

RESULTADOS

Efectos fisiológicos del cannabis

El cannabis, conocido comúnmente como marihuana, contiene múltiples compuestos denominados cannabinoides, siendo los más importantes el tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD) que producen diversas acciones en el sistema nervioso central. El cannabis también puede contener agentes contaminantes biológicos, metales pesados y pesticidas.

Existe fuerte evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad del uso de componentes del cannabis para el tratamiento de un limitado número de condiciones neuropáticas severas en pacientes que no hayan respondido al tratamiento con analgésicos convencionales como:

- i. Dolor crónico neuropático en enfermedades graves no curables (cáncer metastásico, fibromialgia) (THC).
- ii. Náuseas y vómitos posquimioterapia del cáncer resistente a los antieméticos comunes. (THC y derivados sintéticos).

- iii. Esclerosis múltiple, síntoma espasticidad (contractura dolorosa rígida de los músculos) (THC+CBD)

Para el tratamiento de la epilepsia refractaria infantil existe limitada evidencia acerca de la eficacia y seguridad del uso del aceite del CBD. En este momento están en curso estudios clínicos en fase 3 su uso para evaluar su impacto en el tratamiento de esta enfermedad.

El uso de cannabis fumado no es considerado medicinal dado que produce efectos fisiológicos y psicológicos como alteraciones cognitivas, incremento del riesgo de accidentes, alteraciones en el juicio y desarrollo de dependencia a cannabis o a otras sustancias, deterioro cognitivo, disminución de logros vitales, riesgo incrementado de psicosis y problemas pulmonares.

Legislación

En relación a la legislación y reglamentación del uso de cannabis medicinal, existe una gran variabilidad entre países y regiones dentro de países en cuanto al nivel de flexibilidad de la medida; se consideran factores como el tipo de cannabinoide, la fuente o suministro, la indicación propiamente dicha, el prescriptor, la conformación de un programa establecido de uso medicinal, el cultivo individual y la forma de administración.

El impacto de la legalización de cannabis medicinal contempla los posibles riesgos a la salud y a otros niveles, entre ellos, debilitar las leyes de criminalización de drogas existentes, incentivar el uso recreacional, desviar el cannabis legal a rutas ilícitas, ser la puerta de entrada a drogas más peligrosas, incrementar el mercado no regulado, incrementar la proporción de delitos y promover el abuso en general, sobre todo en adolescentes.

CONCLUSIONES

1. La reglamentación sobre el uso medicinal del cannabis y sus derivados debe considerar los distintos aspectos: registro de pacientes, registro de prescriptores, uso de la receta médica controlada de Ley, control de calidad de producto y establecimientos farmacéuticos o personas

jurídicas autorizados para la importación, comercialización, transporte, el almacenamiento y dispensación.

2. En este contexto resulta apropiado autorizar la importación, distribución, comercialización, almacenamiento y dispensación y el uso con fines medicinales de productos derivados del cannabis bajo reglamentación específica.
3. En el caso del tratamiento en niños con epilepsia refractaria se debe autorizar el uso del aceite de CBD para uso oral, en consideración a la existencia de estudios clínicos de Fase 3 de aceite de CBD en otros países. Estos preparados de CBD para uso oral no deberían contener más de 0.5% de THC ni contaminantes. Para facilitar su disponibilidad se recomienda autorizar su importación.
4. La posibilidad de una producción nacional de productos derivados del cannabis requeriría de una infraestructura y la definición de procesos de producción y monitoreo que deben ser evaluados.
5. Se recomienda autorizar y facilitar la investigación nacional de la efectividad y seguridad del uso de productos del cannabis en el tratamiento de las enfermedades.

PALABRAS CLAVE: cannabis, marihuana, cannabinoides, fisiología, uso terapéutico, efectos adversos, regulación.

I. INTRODUCCIÓN

Las políticas de drogas buscan minimizar un conjunto de daños ocasionados por la producción, consumo y comercialización de drogas, así como del costo económico generado por las medidas de control. Entre las políticas se distingue la prohibición, la despenalización y la legalización. Se entiende por prohibición, a un conjunto de leyes y reglamentos que prescriben la producción, venta y uso de sustancias psicoactivas. La despenalización alude a las modificaciones de éstas para liberar a los usuarios de sanciones penales. En contextos de prohibición puede permitirse el cultivo para uso personal, que se ubica entre el tema de suministro y posesión. Este es el caso de Australia, que ha despenalizado el cultivo en pequeñas cantidades (1).

En contraste, la legalización describe un régimen en el que la producción y el consumo de sustancias psicoactivas son legales. En este contexto, es posible obtener, producir o distribuir las sustancias sin estar sujetos a sanciones, aunque pueden existir, asimismo, algunas restricciones y sanciones. Por otro lado, los estados pueden ratificar convenios internacionales y luego modificar el efecto legal de ciertas disposiciones. En algunos países existe variación regional en sus regulaciones, como por ejemplo en los Estados Unidos, respecto a su política con relación al cannabis.

Desde la antigüedad, el cannabis ha sido fuente de fibra, alimento, aceite, y por sus propiedades medicinales y psicoactivas. Las cepas de cannabis cultivadas para obtener fibras y semillas se diferencian de aquellas cultivadas para fines medicinales y recreacionales (2). La primera evidencia de uso de la fibra de cannabis data de los 4.000 A.C en China. Su uso medicinal se describió en el primer siglo de nuestra era, especialmente en India, Medio Oriente y África (3).

Actualmente el cannabis es una de las drogas recreacionales más utilizadas en el mundo y se estima que 178 millones de personas, entre 15 y 64 años, la ha utilizado, al menos una vez, durante el 2012

(4). No obstante, desde su inclusión, en 1961, en la Convención Única de Estupefacientes de la Organización de las Naciones Unidas, su uso permanece ilegal en la mayoría de países (5). En la actualidad existelimitada investigación sobre sus beneficios terapéuticos (6).

Los cannabinoides pueden ser extraídos naturalmente de la planta mediante isomerización del cannabidiol. También pueden ser manufacturados sintéticamente con fines medicinales, distribuirse en farmacias y cumplir con requerimientos estrictos de calidad farmacéutica (7-8). Su composición y la potencia de sus componentes son variables, así como su presentación que puede ser oral, sublingual o tópica. Por otro lado, su consumo puede ser fumada, inhalada o mezclada con alimentos o preparados.

La utilización de cannabis con fines medicinales se está incrementando gradualmente. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado el uso de los cannabinoides sintéticos Dronabinol y Nabilona para las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia del cáncer y para la estimulación del apetito en pacientes con enfermedades deteriorantes como el SIDA (9). Si bien la evidencia que sostiene el uso de cannabinoides para diversas condiciones no es aún concluyente, su uso para mitigar el dolor crónico de origen oncológico o neuropático y algunos síntomas de la esclerosis múltiple, ha demostrado ser efectivo.

El uso medicinal de cannabis, en los países donde es permitido, requiere habitualmente de la indicación de un médico que debe considerar algunos criterios para su prescripción, como, por ejemplo, la falta de respuesta a un tratamiento estándar en condiciones médicas deteriorantes, o el potencial desarrollo de efectos secundarios e interacciones con otros medicamentos. Estos pacientes deben obtener una identificación o registro como usuarios de cannabis medicinal (9-10). En algunos países, como Holanda, se provee cannabis mediante un programa nacional controlado, el cual permite la dispensa de cannabis herbal para ser utilizado mediante vaporización o infusión en pacientes con esclerosis múltiple, cáncer, SIDA, dolor crónico, glaucoma refractario al tratamiento y Síndrome de

Tourette, entre otros (7, 11). El costo de esta prescripción está siendo asumido, de manera creciente, por compañías aseguradoras.

El cannabis herbal) no cumple con los estándares requeridos para su aprobación por la FDA (10) debido a aspectos como la dificultad para medir una dosis exacta, la potencia, pureza y composición. Otras consideraciones incluyen el efecto de su uso en adolescentes, efectos secundarios, incremento de riesgo de desarrollo de dependencia, y el que facilite o induzca la legalización con fines recreacionales y el rol individual del médico en la prescripción (12). En algunas regiones que avalan su uso, han surgido nuevos productos derivados de cannabis, como caramelos, bebidas, píldoras o cápsulas y productos horneados dirigidos a aquellos pacientes que se sienten incómodos al fumarla o inhalarla vaporizada. Esto ha generado preocupación entorno a la seguridad y posibilidad de contaminación de dichos productos debido a que no se cuenta con parámetros de dosificación u orientación adecuada para usuarios nuevos. El uso de marihuana se ha asociado a importantes efectos perjudiciales (13), principalmente alteraciones cognitivas y conductuales y riesgo de desarrollo de abuso. Por ello existe preocupación en algunas regiones, es que las condiciones de cultivo han mejorado y logrado obtener mayor concentración del componente psicoactivo THC (14). Por otra parte, existe debate sobre buscar el alivio a los síntomas en determinados casos de patología graves y refractarias (15), considerando que muchos pacientes sufren síntomas que no son aliviados por tratamientos paliativos estándar (16).

II. OBJETIVO

Revisar la evidencia actualizada y disponible acerca de la regulación del uso medicinal de cannabis en diferentes contextos en relación a su efectividad clínica y el impacto de políticas que regulan su uso.

III. MÉTODO

Se realizó la actualización de la búsqueda sistemática de la literatura, utilizando las bases de datos MEDLINE, Scielo, Cochrane Library, Lilacs; indexadas a marzo del 2017. (Ver Tabla 4) Se incluyó metaanálisis, revisiones sistemáticas, experimentales aleatorizados y estudios descriptivos, sin restricciones de año, idioma o ámbito. Los estudios o publicaciones se enfocaron en cuatro áreas temáticas de relevancia: 1) componentes, mecanismos de acción, formas de presentación y administración de cannabis; 2) evidencia de la efectividad de cannabis medicinal; 3) impacto del consumo de cannabis sobre la salud física y mental; 4) políticas y normativas relacionadas al uso medicinal de cannabis a nivel internacional y su impacto.

Luego de realizar la búsqueda de los artículos, la evidencia fue clasificada de acuerdo a una jerarquización de metodologías según su capacidad para identificar el grado de causalidad entre las variables de interés (Tabla 1). En la presente revisión, se seleccionó los artículos con mayor nivel de jerarquización de metodología de la evidencia en la sección 4.2 referida a la evidencia de la efectividad de cannabis medicinal, incluyéndose artículos con menor jerarquía de evidencia en el resto de secciones.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 1205 referencias en las diferentes estrategias de búsqueda utilizadas. Después de la lectura de títulos y selección de las referencias, se realizó la lectura del resumen y agruparon las referencias de acuerdo a las siguientes áreas temáticas:

1. Componentes, mecanismos de acción, formas de presentación y administración de cannabis
2. Evidencia de la efectividad de uso medicinal de cannabis
3. Impacto del uso de cannabis sobre la salud física y mental
4. Políticas y normativas relacionadas al uso medicinal de cannabis y su impacto

5. Prescripción de Cannabis Medicinal

5.1 COMPONENTES, MECANISMOS DE ACCIÓN Y DE ADMINISTRACIÓN DE CANNABIS

Componentes en el cannabis

El cannabis contiene múltiples compuestos que actúan de acuerdo a distintos mecanismos de acción. Estos se encuentran presentes en distinta proporción en las variedades de plantas de marihuana. Es decir que se debe analizar el efecto y el potencial terapéutico de cada componente por separado y no de la planta en general. El Delta 9 tetrahidrocannabinol (THC) es el principal responsable de los efectos farmacológicos y euforizantes de la planta (17-18). En contraste, el Cannabidiol (CBD) no genera este efecto y mejora la tolerabilidad del THC (19).

La concentración de los distintos componentes del cannabis puede variar significativamente de acuerdo al origen geográfico de la planta, especímenes de la misma variedad de la planta, la parte de la planta que se utiliza, los métodos de almacenamiento y la técnica de cultivo (16). El término “cannabinoide” comprende a todos aquellos ligandos de los receptores cannabinoides y compuestos relacionados, incluyendo los ligandos endógenos de los receptores y gran número de análogos sintéticos de los cannabinoides (17).

En los últimos años, se ha identificado los componentes del sistema de cannabinoides del organismo, el cual comprende a los endocannabinoides y a los receptores CB1 y CB2, y se ha podido explicar por qué el cannabis tiene un efecto positivo en ciertas condiciones o enfermedades. Los receptores CB1 se hallan en neuronas del cerebro, médula espinal y sistema nervioso periférico; también en algunos órganos y tejidos periféricos, como las glándulas endocrinas, leucocitos, bazo, corazón y zonas de los tractos genitourinario e intestinal. Estos receptores tienen un rol en la modulación del dolor, poseen un efecto antiemético e influyen en la memoria y el sistema motor (17, 7). Los receptores CB2 se hallan a nivel periférico, principalmente en las células del sistema inmune, predominantemente en las células

B, y probablemente sean responsables de los efectos inmunomoduladores de los cannabinoides. El THC afecta particularmente a los receptores CB1 (7), cuya activación produce efectos similares a los del cannabis en la psique y en la circulación; la activación de los receptores CB2 no produce estos efectos. Por este motivo, los agonistas de los receptores CB2 son cada vez más investigados con fines terapéuticos, como analgésicos, antiinflamatorios y antineoplásicos. La activación del sistema cannabinoide mediante THC y otros cannabinoides naturales, sintéticos o endógenos, produce diversas acciones a nivel del sistema nervioso central y en distintos órganos (17, 19).

Además de cannabinoides, el cannabis puede contener agentes contaminantes biológicos que pueden alcanzar niveles peligrosos. Se ha reportado la presencia de *Aspergillus* y bacterias, que pueden ocasionar neumonía, particularmente en pacientes con inmunodepresión. Los contaminantes no biológicos incluyen metales pesados procedentes del suelo (por ejemplo, aluminio y cadmio) y pesticidas organofosforados, los cuales se encuentran con mayor frecuencia en el cannabis cultivado fuera del ámbito domiciliario. También es posible encontrar partículas pequeñas de arena o vidrio en las muestras procedentes de la calle, que pueden ocasionar daño a mucosas y pulmones (20).

Forma de presentación y administración:

En la actualidad existen dos categorías de medicinas cannabinoides que se utilizan en mayor o menor grado en distintas regiones del mundo. La primera corresponde a los derivados farmacéuticos cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en el tratamiento de problemas clínicos específicos y han sido aprobados por agencias regulatorias como la FDA (o su contraparte en otros países) para su manufactura y venta en base a la prescripción de un médico. Estas compañías producen cannabinoides farmacéuticos sujetos a estándares de seguridad, pureza y contenido similar al de otros medicamentos.

Los principales derivados farmacéuticos de cannabis son los siguientes:

- 1. Dronabinol:** Es un THC sintético aprobado por la FDA para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia de cáncer en pacientes no responden a terapias antieméticas

convencionales. También está indicado para el tratamiento de anorexia y pérdida de peso en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (6,21). En Europa, también se indica para el dolor neuropático central o periférico. Puede hallarse como producto comercial (Marinol®, producido por Unimed Pharmaceuticals Inc.) (22) en cápsulas, o como producto preparado por el farmacéutico en gotas o cápsulas de 2.5 mg, 5 mg, o 10 mg (23).

2. **Nabilona:** Es un derivado semisintético del THC, aproximadamente 10 veces más potente que el Dronabinol (23). Está aprobado por la FDA, y también se usa para el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia de cáncer en pacientes que fallan en responder adecuadamente a terapias antieméticas convencionales (6,21). En Europa, está indicado en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica. Es comercializado con el nombre Cesamet™ (Valeant Pharmaceuticals International) en cápsulas de 1 mg (24).

3. **Nabiximols (Sativex):** Es un derivado líquido (extracto) de dos cepas de cannabis sativa, dronabinol y CBD, en spray para la mucosa oral. pacientes que fallan en responder adecuadamente a terapias antieméticas convencionales (21, 23). Una aplicación provee 2.7 mg de Dronabinol y 2.5 mg de CBD (17, 19). Ha sido aprobado en Canadá, Nueva Zelanda y ocho países europeos para el alivio sintomático de la espasticidad en la esclerosis múltiple en adultos con respuesta inadecuada a otras terapias, el alivio sintomático del dolor neuropático en la esclerosis múltiple y el dolor oncológico refractario al tratamiento (21). Producido por la compañía GW Pharmaceuticals (25, 26), aún no cuenta con aprobación de la FDA y se halla en fase tres, en los Estados Unidos.

4. **Epidiolex:** Corresponde al cannabinoide CBD purificado y formulado. Actualmente no está aprobado por la FDA. Ha sido evaluado en el tratamiento de formas refractarias de epilepsia, en adultos y niños, con resultados positivos. Su uso ha sido planteado en el tratamiento del Síndrome de Dravet y el Síndrome de Lennox-Gastaut (27).

Se ha identificado fenotipos de epilepsia que presentan mutaciones en los canales de sodio. Estos pacientes no responden bien a los antiepilépticos clásicos y se mantienen refractarios a tratamiento.

La segunda categoría corresponde al cannabis herbal o fitocannabinoides botánicos, ésta incluye a las variantes cannabis sativa o cannabis indica. La variedad cannabis ruderalis tiene escasas propiedades psicogénicas. En algunos países se comercializa y dispensa el cannabis herbal en empaques con diferentes combinaciones de las dos variantes lo cual puede resultar en efectos secundarios y terapéuticos variables (20). El cannabis obtenido a través de farmacias dentro de un programa especial de prescripción ha demostrado ser más seguro y confiable para la salud de los usuarios medicinales de cannabis, en comparación con el que se consigue con otras fuentes (11). La planta y sus materiales naturalmente producidos no están aprobados ni regulados por la FDA (16).

Modo de empleo

El consumo del Cannabis en la historia del mundo se ha consumido desde su forma en cáñamo, flor, hoja; así como en su presentación herbal. Existe variabilidad de concentración y absorción de los componentes activos según la planta y la forma de administración (inhulado, vaporizado, ingerido) (28).

El cannabis medicinal (herbal) o marihuana medicinal cuando es fumada, la cantidad de cannabinoides que llega a los espacios alveolares varía de acuerdo a la forma de inhalación y exhalación, la ingesta aérea y la capacidad funcional pulmonar (23).

El cannabis inhulado tiene una elevada biodisponibilidad, con inicio rápido (23) y libera una proporción menor de químicos nocivos que la fumada (29) ya que cuando se extrae el aire caliente de cannabis, los componentes son aerosolizados sin la generación de humo, reduciendo los síntomas

respiratorios asociados y disminuyendo los efectos negativos en la función pulmonar asociados a la combustión de la planta. (21, 30, 31).

El cannabis también puede ser ingerido de varias maneras como extractos, infusiones, caramelos, bebidas, píldoras o cápsulas y productos horneados. Éste atraviesa el metabolismo hepático, en primer paso, lo cual genera que el agente activo alcance los tejidos de forma variable y no predecible; la absorción es también más errática y los picos de concentración menores (32).

La vía de administración del cannabis puede afectar el inicio, la intensidad y la duración de los efectos psicotrópicos, los efectos sobre los sistemas orgánicos y el potencial adictivo y las consecuencias negativas asociadas con su uso. Como resultado, la presentación como alimento o aceites se han relacionado con la ingestión de cantidades excesivas de cannabis bajo la percepción errónea de que la dosis inicial no había producido el efecto deseado (33).

Cannabis Medicinal en la población Pediátrica

Los cannabinoides durante el embarazo pueden atravesar la barrera placentaria y afectar el neurodesarrollo ya que se ha observado que la exposición prenatal a cannabis se asocia a hiperactividad, impulsividad y dificultades de atención en la niñez (34). Los efectos de la toxicidad por cannabinoides pueden ser más pronunciados en niños que en adultos. En niños el consumo de marihuana en dosis pequeñas puede generar ataxia, somnolencia, letargo, alteración del estado mental y obnubilación. Rara vez los pacientes pediátricos presentan efectos adversos de mayor severidad, como apnea, cianosis, bradicardia, hipotonía y opistótonos.

Actualmente la evidencia es muy limitada en cuanto al uso de cannabinoides para trastornos del desarrollo en niños (autismo, trastorno de déficit de atención e hiperactividad) procedente de series de casos o casos aislados (35); y que han ganado popularidad en las redes sociales (36). Por otro lado, el

incremento de la disponibilidad de distintas formas de cannabinoides puede incrementar el riesgo de exposición accidental (21).

Interacciones farmacológicas

El uso de cannabis asociado a tabaco puede incrementar la frecuencia cardíaca y niveles de monóxido de carbono. El cannabis medicinal puede complicar el cuadro de un paciente que recibe otras medicinas, sobre todo en aquellos que presentan condiciones cardiovasculares o reciben medicación que incrementa la frecuencia cardíaca (anticolinérgicos, alfa agonistas, teofilina, antidepresivos tricíclicos, naltrexona y anfetaminas). El uso concomitante con sedantes, como las benzodiazepinas, opiáceos y tricíclicos, puede potenciar la disminución del estado de alerta. No obstante, se conoce poco de las interacciones farmacológicas ya que su uso es poco utilizado y suele no ser controlado (21).

Prevalencia de consumo, abuso y dependencia de la de marihuana

En el Estudio epidemiológico andino sobre consumo de drogas en población universitaria Informe Perú, 2012 se concluye que el 11,6% de estudiantes uso la marihuana al menos una vez en su vida. Y que el mayor uso de esta sustancia está en los grupos de 23 a 24 años de edad (37).

La Red de información de Demanda de tratamiento por Abuso o Dependencia de sustancias psicoactivas RIDET en el 2012 reporta que la marihuana es la segunda sustancia más problemática y que la edad de inicio de consumo se inicia entre 11 y 17 años (38). El sistema HIS del Ministerio de Salud en un reporte desde 2010 a 2014 destaca que las intervenciones por cannabinoides con diagnóstico de abuso o dependencia se duplicó en ese lapso de tiempo (38).

La prevalencia de consumo de drogas en la población escolar de secundaria en colegios públicos del programa de prevención de drogas, en 21 regiones del Perú actualizado al 2016 se reporta que la prevalencia de vida de la marihuana es de 3.3% y es 3 veces más consumida que las drogas cocaínicas.

Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis

Serie Informe de Revisiones N° 01-2017

pág. 21

Se encontró también que los jóvenes entre 17 y 20 años tienen un mayor consumo de marihuana que los escolares de entre 10 y 13 años. Donde también los varones son más propensos que las mujeres (39).

Percepción de riesgo del consumo de marihuana

En la población escolar de secundaria en colegios públicos del programa de prevención del consumo de drogas, en 21 regiones del Perú 2016, se destaca que la marihuana es una de las sustancias percibidas con mayor impacto negativo o gran riesgo entre hombres y mujeres, y es la droga ilegal de mayor consumo (39). El 36% de los estudiantes declara que les resultaría fácil conseguir la marihuana y un 34,8% reporta haber recibido oferta de marihuana en ese último año, ya que la venta de marihuana se da a través del internet, ventas a domicilio y ventas callejeras (39).

Según el Instituto Nacional de Investigación del Abuso de Drogas de los Estados Unidos (NIDA, 2014), la evidencia sugiere que, en este país, las formas no herbarias de cannabis (comestibles, aceites y otros concentrados) son más comúnmente utilizados por los pacientes medicados con cannabis en los estados con licencia recreativa o indulgentes políticas médicas de cannabis. Cuarenta por ciento de los usuarios del 12° grado de los últimos años informaron haber consumido cannabis en forma comestible en los estados con uso médico de cannabis, frente al 26 por ciento en los estados que no tienen este tipo de marco legal (40). En el estado de Washington, una encuesta en línea de 2013 encontró que, entre los usuarios diarios y casi diarios de cannabis, el 27,5 por ciento había consumido comestibles, el 22,8 por ciento había utilizado resina hash y el 20,4 por ciento había "dabbed" en la semana pasada (41)

Factores de riesgo hacia el consumo de marihuana

En universitarios de Lima destacan que los factores de riesgo asociados al consumo de marihuana un clima de relaciones familiares deficientes, y recorrer solamente a los amigos o la pareja como soporte social (33).

En el último informe The National Academies Press se señala que existe evidencia sólida de que:

- Ser varón y fumar cigarrillos son factores de riesgo para la progresión del cannabis
- El inicio del consumo de cannabis a una edad más temprana es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- El tratamiento estimulante del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) durante la adolescencia no es un factor de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.

Existe evidencia moderada de que:

- La ansiedad, los trastornos de la personalidad y los trastornos bipolares no son factores de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis.
- El trastorno depresivo mayor es un factor de riesgo para el desarrollo del uso problemático del cannabis.
- Ni la dependencia del alcohol ni la nicotina por sí solas son factores de riesgo para la progresión del consumo de cannabis hasta el consumo de cannabis.
- Durante la adolescencia, son factores de riesgo para el desarrollo del consumo problemático de cannabis la frecuencia de consumo de cannabis, una edad más temprana del primer consumo de alcohol, el uso de nicotina, el uso de sustancias por parte de los padres, el desempeño escolar deficiente, los comportamientos antisociales y el abuso sexual infantil.

- Existe limitada evidencia de que la ansiedad y la depresión en la niñez son factores de riesgo para el desarrollo del problema del consumo de cannabis (33).

4.2. EVIDENCIA DE EFECTIVIDAD DEL USO MÉDICO DE CANNABIS

Las revisiones sistemáticas y narrativas y estudios primarios han evaluado distintos cannabinoides dentro de los que se encuentran las presentaciones orales de extractos de grado farmacéutico en forma líquida o en tabletas (por ejemplo, Nabiximols), derivados sintéticos o semisintéticos y cannabis en su forma natural y administrado mediante la inhalación del humo de las hojas y flores al ser quemadas o vaporizadas (42).

La inhalación del humo es la forma de cannabis más empleada por los usuarios y puede contener una gran variedad de cannabinoides con distinta potencia y en diferente proporción (2,17,43). Los pacientes que utilizan cannabis herbal han reportado utilizarlo para tratar múltiples síntomas; los más comunes son los problemas de sueño, dolor y ansiedad, y lo perciben como una medida efectiva para aliviar los síntomas en diferentes condiciones médicas (44). Sin embargo, la cantidad de estudios realizados con cannabis herbal para determinadas condiciones es escasa y la mayor cantidad de estudios evalúan los cannabinoides sintéticos y derivados de cannabis. A continuación, se describe las principales evidencias de efectividad del uso de cannabis herbal inhalado (fumado) y los diversos cannabinoides en las principales indicaciones: glaucoma, estimulación del apetito en VIH-SIDA, dolor neuropático, cáncer y náuseas inducidas por quimioterapia, esclerosis múltiple y trastornos convulsivos.

Glaucoma

El cannabis ha sido evaluado en pacientes con glaucoma. Green señala que, aunque se conoce que el fumar marihuana disminuye la presión intraocular en el 60 a 65% de usuarios, el uso continuado en las proporciones necesarias para controlar una presión intraocular glaucomatosa podría producir una

toxicidad sistémica considerable. Teniendo en cuenta que la reducción de la presión intraocular se reduce únicamente durante 3 horas, la cantidad a consumir para mantener una presión intraocular segura sería elevada (de 8 a 10 cigarrillos al día) (45).

El único ensayo clínico aleatorizado con riesgo incierto de sesgo que evaluó el uso de tetrahidrocannabinol (THC; 5 mg), cannabidiol (20 mg), cannabidiol (40 mg) en spray para la mucosa oral y placebo incluyó a 6 participantes con glaucoma y no encontró diferencias entre placebo y cannabinoides en las medidas de presión intraocular (46). En tal sentido, el reporte de la Academia Nacional de Medicina concluye que los estudios que han mostrado un efecto positivo sólo han demostrado ser beneficiosos a corto plazo (horas) en la disminución de la presión intraocular lo cual sugiere un potencial limitado del cannabis para esta indicación, asimismo, la evidencia es limitada para sostener que los cannabinoides no son efectivos en mejorar la presión intraocular asociada al glaucoma (47).

VIH-SIDA (Estimulación del Apetito)

En relación a la evidencia de uso de cannabis herbal en caquexia asociada a VIH, un estudio comparó dronabinol (0, 10, 20, 30 mg) y cannabis (0.0, 1.8, 2.8, 3.9% THC) en 15 pacientes VIH positivos y fumadores de marihuana sin pérdida muscular significativa y 15 con pérdida muscular significativa, encontró que cannabis y dosis bajas de dronabinol fueron bien toleradas e incrementaron significativamente la ingesta calórica en sujetos con pérdida muscular significativa; los efectos sobre el funcionamiento cognitivo fueron leves (44)(48). De otro lado, la revisión sistemática de Whittings encontró únicamente 4 ensayos clínicos (distintos a los mencionados anteriormente) con elevado riesgo de sesgo que evaluaron el uso de dronabinol o cannabis versus placebo (3 reportes) y dronabinol versus acetato de megastrol (1 reporte), con un total de 255 participantes. El autor concluye que hay cierta evidencia que dronabinol se asocia a un incremento del peso en comparación con placebo, pero la evidencia es aún más limitada en sugerir que puede asociarse a un incremento del

apetito, incremento del porcentaje de grasa corporal, reducción de las náuseas y mejora en el status funcional (49).

Otra revisión sistemática Cochrane encontró 7 estudios reportados en 8 publicaciones correspondientes a 4 estudios de grupo paralelo, dos de diseño within-subject randomisation y dos de diseño cruzado, todos con duración de 21 a 84 días. Este reporte concluyó que la evidencia de la efectividad de cannabis sobre la morbilidad y mortalidad en VIH-SIDA es escasa (50). Solo un estudio incluido en esta última revisión sistemática encontró que los pacientes que recibieron dronabinol tuvieron el doble de probabilidades de ganar 2 kg o más de peso corporal (RR 2.09, IC 95% 0.72 - 6.06) (51).

El reporte de la Academia Nacional de Ciencias concluye que la evidencia es limitada en cuanto a sostener que el cannabis y los cannabinoides orales son efectivos en incrementar el apetito y disminuir la pérdida de peso asociada al VIH-SIDA (47).

Dolor Neuropático

Existen algunos estudios primarios que han evaluado la efectividad de cannabis inhalado en el tratamiento del dolor neuropático de distinta etiología. Abrams y colaboradores realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado que evaluó el uso de cannabis inhalado al 3.56% de tetrahidrocannabinol versus placebo tres veces al día por 5 días en el tratamiento del dolor neuropático asociado al VIH. Los autores encontraron que cannabis redujo el dolor diario en un 34% en comparación al 17% en el grupo placebo ($p=0.03$). El 52% de pacientes reportaron una reducción mayor al 30% en el grupo de cannabis y 24% en el grupo placebo ($p=0.04$) (52). Otro ensayo clínico aleatorizado y controlado desarrollado por Ware y colaboradores también evaluó a adultos con neuropatía sensorial asociada a VIH ($n=50$) asignados a cannabis (3.56% THC) o placebo (cigarrillos idénticos sin THC) tres veces al día por cinco días. El cannabis redujo el dolor diario en 34% versus 17% en el grupo placebo ($p=0.03$). El 52% de pacientes en el grupo de cannabis reportaron una

reducción mayor al 30% en el dolor en comparación al 24% en el grupo placebo ($p = 0.04$). El primer cigarrillo de cannabis redujo el dolor crónico en una media de 72% versus 15% en el grupo placebo ($p = 0.001$). No se reportaron efectos adversos de gravedad (53). En el mismo sentido, Ellis y colaboradores realizaron un ensayo clínico doble ciego, controlado y cruzado para evaluar el efecto del cannabis inhalado (fumado) en pacientes con polineuropatía sensorial distal asociada a VIH refractaria al tratamiento. El grupo de estudio recibió cannabis en concentración de 1% y 8% de THC cuatro veces al día por cinco días consecutivos separados por un lavado de dos semanas. El alivio del dolor en los 28 pacientes que terminaron el estudio fue significativamente mayor con cannabis que placebo y la proporción de pacientes que alcanzó al menos el 30% de alivio con cannabis versus placebo fue 0.46 (IC 95% 0.28 - 0.65) y 0.18 (IC 95% 0.03 - 0.32). El estado de ánimo y funcionamiento diario mejoraron en grado similar durante ambos periodos (54).

Wilsey y colaboradores, en un ensayo doble ciego controlado y cruzado con 38 pacientes con dolor neuropático central y periférico, evaluaron la efectividad de cannabis inhalado (fumado) en dosis de 7% o 3.5% THC versus placebo y encontraron una respuesta analgésica a cannabis con pocos efectos secundarios y en general tolerables (55). El mismo autor posteriormente desarrolló otro ensayo clínico que evaluó a 23 adultos con dolor neuropático post traumático o post quirúrgico que fueron aleatorizados para recibir cannabis en cuatro niveles de potencia (0%, 2.5%, 6% y 9.4% de THC) por 14 días (inhalación única tres veces al día por cinco días para cada nivel de potencia, con periodo de descanso de nueve días). La intensidad promedio de dolor en una escala numérica fue menor en el nivel de 9.4% de THC versus 0% (5.4 vs 6.1 respectivamente, diferencia = 0.7, IC 95% 0.02–1.4). Las preparaciones con potencia intermedia mostraron un grado intermedio de alivio, que no fue significativo. Además, al recibir 9.4% THC se reportó una mejora en la capacidad de dormir (fácil, $p = 0.001$; más fácil, $p < 0.001$; más somnolencia, $p = 0.003$) y una mejora en la calidad del sueño ($p = 0.01$) en comparación a 0% THC. No se encontraron diferencias en cuanto al estado de ánimo ni a la calidad de vida. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea, sequedad en los ojos, sensación urente en zonas de dolor neuropático, mareos, adormecimiento y tos, y se dieron cuando los pacientes

recibieron 9.4% THC (56). De otro lado, Wallace y colaboradores, en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado en 16 pacientes con neuropatía diabética periférica, evaluaron la efectividad y tolerabilidad de cannabis inhalado y encontraron una reducción dosis dependiente del dolor en la neuropatía diabética periférica en pacientes refractarios al tratamiento. En dicho estudio cada participante estuvo expuesto a cuatro dosis de placebo y THC en concentraciones de 1%, 4% y 7% (57).

Todos estos estudios fueron incluidos en la revisión sistemática y metanálisis bayesiano de Andreae y colaboradores a excepción del último citado (Wallace) y evaluaron a un total de 178 participantes con dolor neuropático de al menos 3 meses de duración y de distinta etiología, con excepción de esclerosis múltiple por tratarse de un origen central y no periférico. En algunos estudios fue un prerrequisito la experiencia previa con cannabis, pero el uso actual fue un criterio de exclusión en todos los estudios. La presentación de cannabis fue como cigarrillos preelaborados (tres estudios), inhalación mediante vaporizador Volcano (un estudio) y cápsulas de gelatina inhaladas mediante una pipa en casa (un estudio). Todos usaron un comparador idéntico como placebo. Las dosis de THC fueron variables y oscilaron entre 1.625 mg y 96 mg al día con una duración de horas, días y semanas. Los participantes fueron categorizados como “con respuesta positiva” si la reducción en la medida espontánea de dolor fue mayor al 30%. El OR para dicha reducción fue de 3.2 con un intervalo de confianza bayesiano al 95% de 1.59 a 7.24 y con un número necesario a tratar de 5.55 (IC 95% 3.35 a 13.7) (58).

Otra revisión sistemática relevante corresponde a la de Whittings y colaboradores que incluyó 28 estudios que evaluaron condiciones de dolor crónico en un total de 2454 participantes, 12 estudios evaluaron dolor neuropático y el resto otros tipos de dolor (tres de cáncer, tres de neuropatía diabética periférica, dos de fibromialgia, dos de neuropatía asociada a VIH y seis para otros tipos de dolor). De ocho estudios analizados, siete de nabiximols y uno de cannabis inhalado, se encontró que los cannabinoides incrementan la probabilidad de disminuir el dolor en al menos 30% en comparación a control (OR 1.41, IC 95% = 0.99–2.00); no obstante, el ensayo que evaluó cannabis inhalado reportó

el mayor efecto (OR, 3.43, IC 95%, 1.03-11.48). De estos ocho estudios, seis evaluaron dolor neuropático (OR 1.38, IC 95%, 0.93-2.03) y dos, dolor asociado a cáncer (OR 1.41, IC 95% 0.99-2.00) (49).

En este sentido, el reporte de la Academia Nacional de Ciencias concluye que existe una evidencia sustancial de que cannabis representa un tratamiento efectivo para el dolor crónico en adultos y las conclusiones a través de las revisiones son consistentes al sugerir que los cannabinoides tienen un efecto moderado sobre el dolor (47).

Cáncer y Náuseas inducidas por Quimioterapia

En relación a su efectividad como tratamiento del cáncer, la revisión sistemática de Rocha y colaboradores evaluó exclusivamente el efecto anti tumoral de los cannabinoides sobre los gliomas. Los 35 estudios incluidos fueron experimentales (in vivo y/o in vitro) a excepción de uno que fue un ensayo clínico piloto de fase I/II. En todos los estudios experimentales incluidos, los cannabinoides ejercieron una actividad antitumoral en múltiples modelos tumorales (59). Pese a estos hallazgos, la Academia Nacional de Ciencias concluye que al momento actual la evidencia es insuficiente para dar alguna recomendación o afirmación acerca de la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de los gliomas, aunque las evidencias preclínicas sugieren la necesidad de mayor investigación con cannabinoides (47).

En relación los cannabinoides en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, desde 1985 se cuenta con la aprobación de la FDA para el uso de nabilona y dronabinol en pacientes que no responden adecuadamente a los antieméticos convencionales. Sin embargo, actualmente el estándar de cuidado en relación a la prevención de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia corresponde a los antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃ y el uso de cannabinoides ha quedado relegado como fármaco de segunda línea (60).

La efectividad de los cannabinoides para esta indicación en particular ha sido evaluada en la ya mencionada revisión sistemática de Whittings la cual sintetizó e incluyó 28 ensayos, la mayoría publicados antes de 1984 y con alto riesgo de sesgo para la mayoría de estudios, e involucraron un total de 1,772 participantes. Los cannabinoides evaluados fueron nabilona (14 ensayos), tetrahidrocannabinol (seis ensayos), levonantradol (cuatro ensayos), dronabinol (tres ensayos) y nabiximols (un ensayo). Ocho estudios fueron controlados con placebo y el resto con comparadores activos como proclorperazina, clorpormazina, domperidona, alizapride, hidroxizina, metoclopramida y ondansetron. El promedio de pacientes que demostró una respuesta completa fue mayor en el grupo que recibió cannabinoides que en el placebo (OR 3.82, IC 95% = 1.55–9.42) en los tres ensayos de dronabinol y nabiximols (con baja calidad de evidencia). Todos los estudios sugirieron un mayor beneficio con los cannabinoides en comparación a placebo y comparadores activos, aunque los hallazgos no fueron significativos en todos los estudios (49).

En otra revisión sistemática Cochrane, Smith y colaboradores identificaron 23 ensayos clínicos aleatorizados desarrollados entre 1975 y 1991 (19 cruzados y 4 de grupos paralelos) que evaluaron a los cannabinoides nabilona (12 ensayos) y dronabinol (11 ensayos) versus placebo (9 ensayos) y comparadores activos: proclorperazina (11 ensayos), metoclopramida (2 ensayos), clorpromazina (1 ensayo) y domperidona (1 ensayo). La mayoría de los estudios presentaron riesgo de sesgo por falta de ocultamiento de la asignación y discontinuaciones. Los hallazgos demostraron que los participantes tuvieron significativamente mayores probabilidades de reportar una ausencia completa de náuseas y vómitos (RR 5.7; IC 95% 2.6 a 12.6, con baja calidad de evidencia) y una ausencia completa de náuseas y vómitos (RR 2.9; IC 95% 1.8 a 4.7; con moderada calidad de la evidencia) al recibir cannabinoides versus placebo; no obstante, no hubo evidencia de una diferencia entre cannabinoides y proclorperazina en la proporción de participantes que reportaron ausencia de náuseas (RR 1.5; IC 95% 0.67 a 3.2; baja calidad de la evidencia), ausencia de vómitos (RR 1.11; IC 95% 0.86 a 1.44; moderada calidad de la evidencia) o ausencia completa de náuseas y vómitos (RR 2.0; IC 95% 0.74 a 5.4; baja calidad de la evidencia). Adicionalmente, las personas que recibieron cannabinoides en

comparación a proclorperazina tuvieron mayor probabilidad de discontinuar debido a eventos adversos, falta de efectividad u otras razones y de reportar mayores efectos secundarios. Los autores sostienen que no hay evidencia que avale el uso de cannabinoides sobre los antieméticos de primera línea y que deben ser considerados como una terapia coadyuvante en aquellas personas con refractariedad moderada o alta para otras terapias (61).

Más recientemente en el 2007, Meiri y colaboradores realizaron un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo que evaluó la efectividad de dronabinol, ondansetron o la combinación de ambos para el tratamiento de las náuseas y vómitos tardíos inducidos por quimioterapia. Encontraron que la respuesta total fue similar en aquellos que recibieron dronabinol (54%), ondansetron (58%) y la combinación de ambos (47%) en comparación a placebo (20%). Los grupos con tratamiento activo presentaron significativamente una mayor proporción de ausencia de náuseas (dronabinol, 71%; ondansetron, 64%; combinación de ambos, 53%) versus placebo (15%; $p < 0.05$) (62).

A partir de lo señalado, la Academia Nacional de Ciencias concluye que existe evidencia concluyente acerca de que los cannabinoides son antieméticos efectivos en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (47).

Esclerosis múltiple

La revisión sistemática de Whittings y colegas, también evaluó la efectividad de los cannabinoides en el tratamiento de la espasticidad debida a esclerosis múltiple (11 estudios, 2138 participantes) o y paraplejia secundaria a injuria espinal (3 estudios, 142 participantes) de los cuales solo dos presentaron bajo riesgo de sesgo. Seis estudios evaluaron nabiximols, 3 dronabinol, 1 nabilona, 4 THC/CBD (2 de estos también evaluaron dronabinol), 1 de ECP002A (tableta con $\geq 98\%$ THC, sin autorización de comercialización) y 1 de THC inhalado; todos los estudios tuvieron un grupo control con placebo. Los cannabinoides demostraron significativamente una mayor mejoría promedio en la espasticidad evaluada mediante escalas numéricas (diferencia promedio, -0.76 [IC 95%, -1.38 a

-0.14]; 3 ensayos), pero una mejoría no significativa en la espasticidad determinada por la escala de Ashworth. Asimismo, el número promedio de pacientes que reportaron una mejoría en el puntaje de la impresión global de cambio fue mayor con nabiximols que con placebo (OR, 1.44 [IC 95%, 1.07 a 1.94]; 3 ensayos) (49).

Adicionalmente, la revisión sistemática de Koppel y colaboradores que evaluó la efectividad del cannabis medicinal y cannabinoides en distintos trastornos neurológicos incluyendo la esclerosis múltiple. Concluyeron que el extracto oral de cannabis es efectivo en reducir las puntuaciones reportadas por el paciente, probablemente inefectivo en reducir las medidas objetivas a las 12 a 15 semanas, pero posiblemente efectivo al año. Además, THC es probablemente efectivo en reducir las puntuaciones reportadas por el paciente, probablemente inefectivo en reducir las medidas objetivas a las 15 semanas, pero posiblemente efectivo al año. Nabiximols es probablemente efectivo en reducir los síntomas reportados por el paciente a las 6 semanas y probablemente inefectivo para reducir las medidas objetivas a las 6 semanas. El cannabis inhalado es de efectividad incierta por evidencia insuficiente (63).

En base a estas evidencias, la Academia Nacional de Ciencias concluye que existe suficiente evidencia de que los cannabinoides son un tratamiento efectivo para mejorar los síntomas de espasticidad de la esclerosis múltiple reportados por el paciente, pero la evidencia es limitada en cuanto a los efectos sobre la espasticidad evaluada clínicamente. Asimismo, la evidencia es insuficiente en cuanto a recomendar o refutar la conclusión de que los cannabinoides son un tratamiento de la espasticidad en pacientes con parálisis cerebral por injuria espinal (47).

Trastornos convulsivos

El cannabinoide señalado y evaluado para el uso en epilepsia es el cannabidiol, que es un constituyente no psicotrópico de la planta con múltiples efectos farmacológicos a nivel central y periférico (64).

La revisión sistemática de Gloss y Vickrey identificó 4 estudios (ensayos clínicos) que usaron cannabidiol como agente activo e incluyeron un total de 48 pacientes. Todos los estudios fueron considerados como de baja calidad. El estudio más reciente de los 4 fue realizado en 1992. Los pacientes recibieron de 200 a 300 mg de CBD durante 1 a 6 meses comparando este agente versus placebo o adicionado a otro anticonvulsivante. Ninguno de los estudios generó información sobre el desenlace primario que correspondía a la ausencia de convulsiones por al menos 12 meses o 3 veces el intervalo más largo entre convulsiones. Solo se obtuvo información sobre el desenlace secundario correspondiente a efectos secundarios: no se presentaron efectos secundarios significativos en ninguno de los pacientes, excepto por uno de los estudios que reportó leve somnolencia. Los autores señalan como debilidad de la revisión la posibilidad de no haber incluido la totalidad de estudios existentes y concluyen que no pueden establecer conclusiones firmes con respecto a la eficacia de los cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia (65).

Otra revisión sistemática de cannabinoides en trastornos neurológicos incluyendo epilepsia solo identificó dos estudios de clase IV (ensayos clínicos no aleatorizados o con menor calidad metodológica o consensos u opiniones de experto) para el tratamiento de la epilepsia que no lograron demostrar un beneficio significativo en reducir las convulsiones y tampoco demostraron efectos adversos a las 3 a 18 semanas de tratamiento. Al igual que en la revisión previa, los autores concluyen que la información es insuficiente para recomendar o refutar el uso de cannabinoides para la reducción de la frecuencia de convulsiones (63).

En cuanto a estudios primarios, Devinsky y colaboradores realizaron en el 2016 un ensayo clínico abierto multicéntrico en pacientes de 1 a 30 años con epilepsia severa e intratable de inicio en la infancia quienes recibían anticonvulsivantes en dosis estables antes del ingreso al estudio. Los pacientes recibieron cannabidiol oral de 2 a 5 mg/kg al día, los cuales fueron titulados según la tolerabilidad a un máximo de 25 mg/kg o 50 mg/kg al día. De los 214 participantes, 162 (76%) cumplieron al menos 12 semanas de seguimiento después de la primera dosis y fueron evaluados en

cuanto a la tolerabilidad y seguridad y 137 (64%) en el de efectividad. La reducción mensual promedio de convulsiones motoras fue 30.0 (IC 11.0–96.0) al nivel basal y 15.8 (IC 5.6–57.6) a lo largo de las 12 semanas de tratamiento y la reducción mensual promedio de las convulsiones motoras fue 36.5% (IC 0–64.7). De los pacientes incluidos en el análisis de tolerabilidad y seguridad, el 79% presentó efectos secundarios como somnolencia, disminución del apetito, diarrea, fatiga y convulsiones; dentro de los efectos secundarios graves se presentó el estatus epiléptico en 9 pacientes (66).

Tzadok y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo que describió el efecto de cannabis enriquecido de cannabidiol en 74 niños y adolescentes de 1 a 18 años con epilepsia resistente e intratable a más de 7 anticonvulsivantes de los cuales 49 no tuvieron respuesta con una dieta cetogénica o implantación de un estimulador del nervio vago o ambos. Todos los pacientes recibieron un compuesto de CBD y THC (ratio de 20:1), con dosis de CBD entre 1 a 20 mg/kg al día durante al menos 3 meses. De 74 pacientes, 66 (89%) reportaron una reducción de la frecuencia de convulsiones de 75 a 100% en 13 pacientes (18%), de 50–75% en 25 pacientes (34%), de 25–50% en 9 pacientes (12%) y de menos de 25% en 19 pacientes (26%). Cinco pacientes (7%) reportaron un empeoramiento de las convulsiones que conllevó a la discontinuación del CBD. Asimismo, los autores describen una mejora en la conducta, nivel de alerta, lenguaje, comunicación, habilidades motoras y sueño. Los efectos adversos incluyeron somnolencia, fatiga, molestias gastrointestinales e irritabilidad (67).

En relación a estos últimos estudios, la Academia Nacional de Ciencias observa que éstos presentan un elevado riesgo de sesgo y concluyen que en el momento actual la evidencia es insuficiente para recomendar o refutar la efectividad de los cannabinoides como un tratamiento efectivo de la epilepsia refractaria (47).

Conclusiones de la Academia Nacional de Ciencias acerca de la efectividad del cannabis y cannabinoides en distintas condiciones médicas.

Existe evidencia concluyente o sustancial de que cannabis o cannabinoides son efectivos para:

Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis

Serie Informe de Revisiones N° 01-2017

pág. 34

- El tratamiento del dolor crónico en adultos (cannabis).
- Como antieméticos en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- Mejorar los síntomas de espasticidad por esclerosis múltiple reportados por el paciente (cannabinoides orales).

Existe evidencia moderada de que cannabis o cannabinoides son efectivos para:

- Mejorar los desenlaces en el sueño a corto plazo en personas con trastornos de sueño asociados a apnea obstructiva del sueño, fibromialgia, dolor crónico y esclerosis múltiple (cannabinoides, principalmente nabiximols).

Existe evidencia limitada de que cannabis o cannabinoides son efectivos para:

- Incrementar el apetito y disminuir la pérdida de peso asociada al VIH-SIDA (cannabis y cannabinoides orales).
- Mejorar los síntomas de espasticidad por esclerosis múltiple determinados clínicamente (cannabinoides orales).
- Mejorar los síntomas del síndrome de Tourette (Cápsulas de THC).
- Mejorar los síntomas de ansiedad mediante una prueba de comunicación en público en sujetos con fobia social (cannabidiol).
- Mejorar los síntomas de trastorno de estrés post traumático (solo un ensayo clínico pequeño de adecuada calidad con nabilona).

Existe una evidencia limitada de una asociación estadística entre los cannabinoides y:

- Mejores desenlaces (por ejemplo, mortalidad y discapacidad) luego de una injuria cerebral traumática o hemorragia intracraneal.

Existe evidencia limitada acerca de que cannabis o cannabinoides no son efectivos para:

- Mejorar los síntomas asociados a la demencia (cannabinoides).
- Mejorar la presión intraocular asociada al glaucoma (cannabinoides).

- Reducir los síntomas depresivos en personas con dolor crónico o esclerosis múltiple (nabiximols, dronabinol, y nabilona).

No existe evidencia o la evidencia es insuficiente para recomendar o refutar la conclusión de que cannabis o cannabinoides son efectivos en el tratamiento de:

- Cáncer, incluyendo glioma (cannabinoides).
- Síndrome de anorexia-caquexia asociado a cáncer y anorexia nerviosa (cannabinoides).
- Síntomas de síndrome de intestino irritable (dronabinol).
- Epilepsia (cannabinoides).
- Espasticidad en pacientes con parálisis debida a injuria espinal (cannabinoides).
- Síntomas asociados a la esclerosis lateral amiotrófica (cannabinoides).
- Corea y algunos síntomas neuropsiquiátricos asociados a la enfermedad de Huntington (cannabinoides orales).
- Síntomas del sistema motor asociados a la enfermedad de Parkinson o a la disquinesia inducida por levodopa (cannabinoids).
- Disonía (nabilona y dronabinol).
- Alcance de abstinencia en el uso de sustancias adictivas (cannabinoides).
- Desenlaces de salud mental en personas con esquizofrenia o psicosis esquizofreniforme (cannabidiol).

Consideraciones importantes acerca del uso medicinal de cannabis herbal

Los usuarios medicinales y recreacionales difieren en la forma en la que utilizan la droga en cuanto a la cantidad utilizada y los fines. La motivación principal de un usuario medicinal es el alivio sintomático del dolor, consumiendo una dosis menor que la que consumen los usuarios recreacionales, de manera que lo inhalado sea suficiente para producir el efecto clínico deseado durante el tiempo necesario. No obstante, algunos estudios sugieren una superposición de uso medicinal con el uso recreacional (43,68,69). Aquellos pacientes que favorecen el cannabis inhalado (fumado) con

Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis

Serie Informe de Revisiones N° 01-2017

pág. 36

propósitos medicinales tuvieron una mayor predisposición a usarla cuando tuvieron previamente la experiencia de uso recreacional y casi no presentaron efectos adversos cognitivos y euforizantes. La combinación del alivio físico y emocional del cannabis herbal puede motivar a los enfermos a seguir usándolo (70).

En base a la evidencia y tal como se ha descrito anteriormente, solo existen indicaciones claras para el uso de cannabis y cannabinoides en condiciones de dolor neuropático, espasticidad asociada a la esclerosis múltiple y como antieméticos en el tratamiento de las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia. No obstante, se requieren guías que definan las indicaciones, precauciones y contraindicaciones de la marihuana inhalada. Es importante considerar que los efectos que limitan el uso de cannabis en un contexto médico (alteración en la memoria, sensación de enlentecimiento del tiempo, incremento de la conciencia corporal, disminución de la capacidad de enfocarse, somnolencia) son las sensaciones que buscan los usuarios recreacionales (43).

Limitaciones y brechas en la investigación sobre efectividad

Tal como se ha descrito, las revisiones acerca del uso medicinal de cannabis y de los diferentes derivados farmacéuticos (dronabinol, nabilona, nabiximols, etc.) han encontrado efectividad en indicaciones establecidas como el tratamiento de la espasticidad en la EM, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia y dolor neuropático. Algunas investigaciones han evaluado la efectividad de hoja de cannabis, fumada o inhalada mediante vaporización, mientras que otros han estudiado a los fitocannabinoides aislados o específicos (como el THC) y/u otras combinaciones de cannabinoides (como Nabiximols) y derivados sintéticos como la Nabilona. Sin embargo, la realización de meta análisis es casi un reto por cuestiones metodológicas como la ausencia de suficientes datos que permitan un análisis cuantitativo, la falta de homogeneidad entre estudios en cuanto a aspectos de dosificación, duración, potencia y presentación, la escasez de estudios de diseño adecuado, ausencia de criterios válidos de evaluación, sesgos de inclusión y de cegamiento y poblaciones pequeñas. Asimismo, la mayor parte de ensayos presentan de riesgo de sesgo o riesgo incierto lo cual puede

limitar las inferencias y la toma de decisiones (47,49,71). Otros factores que limitan el desarrollo de investigaciones corresponden a las barreras regulatorias específicas en cada región, incluyendo la clasificación de cannabis como una sustancia de la Categoría I, las dificultades de los investigadores de acceder a la cantidad, calidad y tipo de producto necesario para abordar las preguntas específicas de investigación y la escasez de una adecuada red de financiamiento. Finalmente, para obtener una evidencia concluyente sobre los efectos del uso de cannabis sobre desenlaces sobre la salud a corto y largo plazo, es necesario desarrollar mejoras y estandarización en la metodología de investigación para ensayos controlados y estudios observacionales (47).

4.3. IMPACTO DEL USO DE CANNABIS SOBRE LA SALUD FÍSICA Y MENTAL

El uso de cannabis produce efectos fisiológicos y psicológicos. Dentro de los fisiológicos se encuentran el incremento del apetito, incremento de la frecuencia cardíaca, disminución de la presión arterial, inyección conjuntival, sequedad oral, alteración de la coordinación motora y sedación. Los efectos psicológicos son: sensación de euforia y relajación, distorsiones perceptuales y del tiempo, sensación de intensificación de las experiencias sensoriales, alteraciones en la atención, concentración, memoria a corto plazo, procesamiento de la información y velocidad de respuesta, sentimientos de incremento de sensibilidad emocional y física, ansiedad, pánico y paranoia (72). A corto plazo se ha observado alteraciones en la memoria de corto plazo con dificultad para retener la información, alteraciones en la coordinación motora que interfiere con las habilidades de conducción e incrementa el riesgo de accidentes, alteraciones en el juicio que podrían incrementar el riesgo de conducta sexual de riesgo y facilitar la transmisión de enfermedades de transmisión sexual y en dosis altas paranoia y psicosis (13). (Ver tabla 2)

El uso de cannabis se ha asociado a múltiples efectos negativos en la salud, resaltando cuatro áreas importantes en las que se ha asociado fuertemente el uso de marihuana y efectos adversos; las adicciones a marihuana y otras sustancias, disminución de logros vitales, accidentes en vehículos

motorizados y síntomas de bronquitis crónica. Estos efectos son mayores en personas que inician tempranamente su uso y desarrollan patrones de consumo regular o pesado (13).

Desarrollo de dependencia a cannabis o a otras sustancias

Se ha encontrado que uno de cada diez usuarios puede desarrollar dependencia caracterizada por la ocurrencia de un síndrome de abstinencia luego de la suspensión; el pico de abstinencia se da a los dos a tres días después de suspenderla y se prolonga hasta una semana junto a dificultades en el sueño que pueden darse hasta por tres semanas (72).

Disminución de logros vitales

Este efecto se ha descrito como “síndrome amotivacional” y es similar al complejo de síntomas negativos de la esquizofrenia que en sujetos vulnerables a la psicosis puede producir cambios perceptuales incrementados para los cuales hay poca autocritica y se acompañan de elevaciones en la hostilidad y paranoia (73). Asimismo, se ha descrito una asociación del uso de cannabis con deterioro cognitivo permanente o a largo plazo cuando el uso es frecuente o pesado incluso luego de 28 días de abstinencia (74–76). Otras asociaciones descritas son pobres desenlaces educacionales, incremento de la probabilidad de abandono escolar, menor coeficiente intelectual en usuarios frecuentes durante la adolescencia, menor satisfacción con la vida y logros (76).

Incremento del riesgo de desarrollar psicosis

Un meta-análisis en base a 35 estudios longitudinales encontró un aumento del riesgo de psicosis en individuos que usaron cannabis alguna vez en comparación con quienes no habían consumido (OR) de 1.41 (IC 95%, 1.20-1.65). El estudio encontró un efecto dosis respuesta, siendo el OR 2.09 (IC 95%, 1.54-2.84) en usuarios con mayor frecuencia de uso (77). Un estudio longitudinal de 3964 individuos que no presentaban psicosis encontró mayor incidencia de síntomas psicóticos entre los 312 sujetos que usaron cannabis: 2.2 % desarrolló síntomas psicóticos de los cuales el 88% tuvieron síntomas que devinieron luego en el diagnóstico completo. En contraste, entre los no usuarios sólo el 0.8%

desarrolló síntomas psicóticos y de este grupo sólo el 10% cumplió criterios para un diagnóstico completo (78). Arsenault & col encontraron que los usuarios de cannabis a los 15 y 18 años tuvieron más síntomas de esquizofrenia a los 26 años en comparación a controles (79). También se ha observado que los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico tienen cursos más complejos de enfermedad cuando usan cannabis y que a mayor tiempo de uso existe mayor riesgo de recaídas. De igual manera, los usuarios de cannabis tienen episodios psicóticos más graves (21). Los adolescentes que usan marihuana en forma regular presentan un riesgo significativamente mayor de experimentar síntomas psicóticos subclínicos. (80,81).

Problemas pulmonares

El uso de cannabis herbal fumado se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer pulmonar (82) y a problemas asociados a consumo de tabaco (83). El uso intenso de cannabis se ha asociado a cambios inflamatorios crónicos en el tracto respiratorio que resultan en síntomas de bronquitis crónica como tos, falta de aire, esputo y silbidos (84).

Accidentes en vehículos motorizados

Un meta-análisis que incluyó a 9 estudios encontró que la conducción de vehículos bajo la influencia de cannabis se asoció significativamente a un mayor riesgo de accidentes, en comparación a conductores sin consumo (odds ratio 1.92 (IC 95% 1.35 a 2.73; p=0.0003). La estimación de riesgo de colisión fue mayor en estudios de caso control (2.79 (1.23 - 6.33); p=0.01) y en estudios de colisiones fatales (2.10 (1.31 a 3.36); P=0.002) que en estudios de colisiones no fatales (1.74 (0.88 a 3.46); P=0.11) (85).

Por último, el cannabis también se ha asociado a una pobre salud oral e incremento del riesgo de caries dental y enfermedades periodontales, incluyendo lesiones premalignas orofaríngeas (82,86).

4.4. POLÍTICAS Y NORMATIVAS RELACIONADAS A CANNABIS MEDICINAL Y SU IMPACTO

La Convención Única de Estupefacientes de Naciones Unidas de 1961 estableció acuerdos de control de drogas, reconociendo que el uso médico de estupefacientes es indispensable para mitigar el dolor y que deben adoptarse las medidas necesarias para garantizar la disponibilidad de estupefacientes con tal fin. Las leyes de cannabis medicinal han tenido la finalidad de despenalizar el uso, posesión y cultivo de marihuana medicinal y buscan proveer inmunidad de persecución a los médicos que la recomiendan a sus pacientes. No obstante, el THC se encuentra clasificado como droga ilícita del Esquema I de dicha convención, lo cual ha limitado su uso medicinal y ha incentivado a grupos de pacientes y médicos a presionar a los gobiernos para aprobar su uso en el dolor crónico y otras condiciones. Se ha generado debate entre gobiernos y agentes reguladores por un lado y médicos y pacientes por el otro (86).

En Estados Unidos las leyes que regulan el uso y comercialización se ha modificado a lo largo de los años y la política de cannabis a lo largo de los últimos años se ha caracterizado por tres tipos de política, implementados de forma diferente en cada estado: 1-descriminalización a lo largo de la década de 1970 (reducción de penalidades por actos relacionados al uso o posesión personal), 2-leYES de cannabis medicinal y 3-cannabis recreacional regulado y autorizado. Aunque cannabis esté legalizado en varios estados, la prohibición a nivel federal prohíbe la distribución y uso de cannabis con excepción de fines médicos o científicos; además, la prohibición a nivel federal impide que los negocios accedan al sector bancario y servicios financieros como el resto de empresas. Las leyes que regulan el suministro y uso de cannabis varían según cada estado y las sanciones también difieren considerablemente según el estado, el cual tiene potestad de establecer sus propios códigos y penalidades (47).

El cannabis de uso medicinal fue aprobado por primera vez en Estados Unidos en 1996 en California luego de un referéndum y a lo largo de los años siguientes dicha aprobación se ha extendido a 28

estados y otros 16 permiten el acceso a productos de alta concentración de CBD y baja concentración de THC (47) (87). Algunos estados que permiten la marihuana medicinal permiten el cultivo individual mientras que otros no; algunos estados limitan el número de condiciones o indicaciones mientras que otros son más liberales. En los casos en los que se permite el cultivo, hay una gran variabilidad en términos de la cantidad o número de días de provisión y el número de plantas que pueden ser cultivadas (88). También existen variación en cuanto al acceso; en algunos estados se permite únicamente a determinados tipos de paciente que sufren de condiciones médicas y se establecen límites más estrictos de producción y distribución exclusivamente a cultivo en el hogar por parte de los pacientes o sus cuidadores; en otros estados se permite y regula la venta en dispensarios y los pacientes con una recomendación médica pueden adquirir una amplia variedad de productos de cannabis y en otros la venta puede ser publicitada a la población general. Otros estados restringen la venta a formas no inhaladas, otros requieren el registro del paciente en un sistema que permita identificar la fuente de cannabis (47). Por ejemplo, Illinois permite el uso de cannabis medicinal para 40 indicaciones mientras que Washington solo para seis. Esta variabilidad permite evaluar qué tipo de regulación protege a los pacientes que usan marihuana legalmente y cuáles se asocian a cambios en los patrones de uso en la población general (88). (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Estados con leyes que permiten uso de marihuana con fines medicinales y la cantidad de su posesión en los Estados Unidos

Estado	Año de legalización	Límite de posesión para uso medicinal
Alaska	1998	1 oz utilizable; 6 plantas (3 maduras, 3 inmaduras)
Arizona	2010	2.5 oz utilizables; 0-12 plantas*
California	1996	8 oz utilizables; 6 plantas maduras o 12 plantas inmaduras
Colorado	2000	2 oz utilizables; 6 plantas (3 maduras, 3 inmaduras)
Connecticut	2012	Provisión para un mes (cantidad exacta a determinar)
Distrito de Columbia	2010	2 oz secas; los límites sobre otras formas a determinar
Delaware	2011	6 oz utilizables
Hawaii	2000	3 oz utilizables; 7 plantas (3 maduras, 4 inmaduras)
Illinois	2013	2.5 oz para 14 días
Louisiana	2016, no operacionalizada	No especificado
Maine	1999	2.5 oz utilizables; 6 plantas

Massachusetts	2008	Provisión para uso médico de 60 días
Michigan	2004	2.5 oz utilizables; 12 plantas
Minnesota	2014	Provisión para un mes de preparaciones no inhalables por combustión
Montana	2004	1 oz utilizable; 4 plantas (maduras); 12 plantas de semillero
Nevada	2000	1 oz utilizables; 7 plantas (3 maduras, 4 inmaduras)
Nueva Hampshire	2013	2 oz
Nueva Jersey	2010	2 oz utilizables
Nuevo México	2007	6 oz utilizables; 16 plantas (4 maduras, 12 inmaduras)
Oregon	1998	24 oz utilizables; 24 plantas (6 maduras, 18 inmaduras)
Pennsylvania	2016, no operacionalizada	Provisión de un mes de aceites, tópicos, ungüentos, tinturas o infusiones
Rhode Island	2006	2.5 oz utilizables; 12 plantas
Vermont	2004	2 oz utilizables; 9 plantas (2 maduras, 7 inmaduras)
Washington	1998	24 oz utilizables; 15 plantas

*Si el paciente vive a más de 25 millas del lugar de expendio más cercano, el paciente o su cuidador puede cultivar hasta 12 plantas de marihuana en un lugar cerrado con llave.

**Adaptado de Borgelt, et al. (2013) y Norml.org.

Algunos han planteado que en Estados Unidos los estados formulan estatutos de cannabis medicinal en base a ideologías prevaletentes en un determinado momento y no en base a la evidencia científica favoreciendo que el uso sea avalado por elección popular antes que por la investigación y adecuación a los protocolos de la FDA (31). No obstante, el gobierno federal prohíbe y criminaliza todo uso y posesión lo cual contradice las regulaciones de algunos estados que la permiten de manera que usuarios y proveedores pueden ser arrestados y penalizados por crímenes federales incluso en estados en los que es legal la posesión o cultivo de pequeñas cantidades. También existen discrepancias entre los estados respecto a la forma de definir la autorización del médico, el tipo de pacientes califican para tratamiento y la manera en la que pueden adquirir el cannabis herbal (47). Las leyes estatales tampoco regulan la calidad y potencia de la marihuana y a veces no especifican las formas de acceder a ella (89). A pesar de esta variabilidad, los médicos son usualmente requeridos de certificar o hacer una recomendación acerca de que el uso de marihuana medicinal está indicado para algunas de las condiciones permitidas en el estado o que está aliviando adecuadamente los síntomas o condiciones para las que se indicó (90), sin embargo, es ilegal prescribirla incluso en estados en las que es legal el uso medicinal ya que pertenece a la Lista 1 y ello constituiría una forma de ayudar o encubrir la

adquisición de marihuana lo que podría resultar en una revocación de la licencia de prescripción y hasta encarcelamiento (89).

Una vez que el paciente cuenta con la recomendación de uso, debe registrarse en la base de datos del estado para obtener una tarjeta de identificación como usuario de marihuana medicinal luego de lo cual ya puede recogerla de un dispensario; en la mayoría de estados esta identificación permite la posesión y cultivo individual sin violar la ley estatal, más no la federal (91). En el caso especial de California, donde el uso recreativo es legal, más de 200.000 californianos tienen una carta de su médico que les da derecho a adquirir cannabis desde cientos de dispensarios y máquinas expendedoras que solo pueden utilizar los pacientes a quienes se les indicó con fines medicinales. La compra requiere de la entrega de la receta y la toma de huellas dactilares (47,87).

En Europa cada estado es libre de establecer sus propias leyes sobre drogas, aunque todos se han adherido a la Convención Única de Estupefacientes. Holanda es el país con la más larga experiencia de uso medicinal de cannabis y ha permitido la prescripción por parte de los médicos desde hace más de 10 años (92). En dicho país el gobierno ha autorizado a la compañía Bedrocan BV de proveer productos cannábicos y cultivar la planta sin uso de pesticidas y de acuerdo a regulaciones agrícolas. Los productos presentan diferentes composiciones de THC y CBD y pueden ser administrados mediante vaporización o infusión en un té. Estos productos son exportados a Alemania, Finlandia, Italia y Noruega a través de la Oficina de Cannabis Medicinal del Ministerio Holandés de Salud (86).

En Alemania, se permite el uso con fines medicinales para casos especiales y los pacientes desde el 2005, cerca de 300, estaban permitidos de adquirirla en cualquier farmacia, aunque no es un tratamiento cubierto por los seguros de salud, por este motivo se autorizó que las personas con enfermedades severas con dolor crónico pudieran cultivar sus propias plantas. En Italia su uso fue autorizado en el 2007 aunque en el 2014 se abolieron los procedimientos burocráticos complicados

que se requerían para la prescripción y se logró acceder libremente a ella con la prescripción de médicos de la atención primaria, siendo cubierto por el seguro de salud nacional. En España la posesión y uso de cannabis es ilegal, pero ha sido descriminalizada y las personas pueden cultivar y usar la planta para uso personal y medicinal sin temor a persecución. Además, existen lugares denominados “clubes de cannabis” en los cuales se consume marihuana con fines medicinales. Otros países que han legalizado la marihuana medicinal son Francia, Rumania y la República Checa. El uso de Sativex® ha sido aprobado en 17 países europeos de los cuales 9 ya lo tienen disponible. Por el contrario, en Inglaterra el cannabis medicinal en su forma herbal no es legal, sin embargo, en dicho país se comercializa y permite en determinadas regiones el uso de nabiximols (Sativex®) por parte de la empresa productora GW Pharmaceuticals (86). Es importante mencionar que en la mayoría de países en los que se ha legalizado el uso de cannabis medicinal, aún está prohibido el libre cultivo o consumo a través de la inhalación fumada o ingesta.

En Australia el cannabis es una planta prohibida y su posesión, cultivo y tráfico constituyen ofensas legales excepto en los casos o circunstancias limitadas en las que cannabis es usado, poseído, producido o distribuido en el contexto de uso médico o de investigación. Además, gran parte de jurisdicciones lo han criminalizado. El acceso a cannabis por parte de los usuarios medicinales en este país está por fuera de la ley (90).

En Canadá se ha legalizado únicamente el uso medicinal de cannabis desde el 2001 luego de casi tres años de litigación que se oponía a la constitucionalidad de las leyes que impedían que los pacientes con enfermedades severas accedieran al cannabis con fines medicinales (90). Desde ese año se empezó a implementar un programa de acceso a marihuana con fines medicinales para proteger de la persecución a personas con enfermedades severas. Sin embargo, el funcionamiento de tal programa era complejo, la captación de pacientes era baja inicialmente, existía mucha crítica y muchos usuarios conseguían la marihuana fuera del programa oficial. Por estos motivos se introdujeron nuevas regulaciones en el 2015 que permiten a los médicos autorizar el uso de marihuana para cualquier

condición para la cual se considere apropiada (93) y se permite a los pacientes adquirir marihuana en distribuidores autorizados contando con prescripción médica indicando la dosis y cantidad mensual (94). Antes de la prescripción de marihuana inhalada (fumada), los pacientes deben haber tenido un ensayo adecuado con analgésicos convencionales y cannabinoides sintéticos orales o bucales como nabilona; las únicas condiciones claras para la indicación son el dolor neuropático y la espasticidad en la esclerosis múltiple; el cannabis fumado no puede indicarse para condiciones dolorosas comunes como fibromialgia y lumbalgia y está contraindicado en menores de 25 años que padezcan de un problema de consumo actual; los médicos deben considerar estrategias de reducción del daño como no fumar a diario, no mezclar con alcohol o sedativos y no manejar; cannabis herbal debe ser titulado hasta alcanzar una dosis efectiva para el manejo del dolor minimizando la intoxicación y alteraciones cognitivas. La dosis máxima diaria sugerida es de 400 mg y la prescripción debe especificar que el productor provea una planta con no más de 9% de THC (95). Asimismo, los productores con licencia pueden vender marihuana. El uso de cannabis recreativo es criminalizado en dicho país y la postura del gobierno federal es conservadora en cuanto a flexibilizarse (90).

En América del Sur también existe una gran variabilidad en la regulación del uso medicinal del cannabis y solo en cuatro países hay una regulación de marihuana medicinal: Chile, Colombia, Puerto Rico y Uruguay. En Chile se ha despenalizado la posesión de pequeña cantidad, aunque su uso en público es considerado como infracción sancionada con multas, servicio comunitario o asistencia a programas de prevención del abuso de drogas (96). Luego de la presión de organizaciones civiles, la política en torno al uso de marihuana está cambiando desde diciembre del 2015 particularmente en la manera en que la justicia chilena aplica la Ley 20.000 o Ley de Drogas. Desde esa fecha, el cannabis ha pasado de la lista 1 a la lista 2 del Ministerio de Salud, con lo cual ingresa a la clasificación de medicamentos que requieren receta especial para su adquisición en farmacias y “el cultivo personal para estos fines también queda explícitamente permitido”. Sin embargo, cannabis sigue dentro de la Lista 1 del Ministerio del Interior que tiene “relación con la rebaja en las sanciones penales por cultivo ilegal y microtráfico”, junto a las drogas duras (97). En este país, el autocultivo de cannabis con fines

medicinales y/o de consumo personal exclusivo y próximo en el tiempo no está prohibido. La ley 20.000 penaliza el tráfico de ciertas sustancias incluyendo el cannabis por lo cual el ciudadano debe justificar que el autocultivo o tenencia de plantas de cannabis es legítima (98). En Chile, la Fundación Daya es una organización sin fines de lucro dedicada a la investigación y promoción de terapias alternativas, principalmente el cannabis medicinal, que brinda atención médica a pacientes interesados en recibir cannabis medicinal. Dicha institución emite certificados de cultivo para fines medicinales y credenciales que acreditan al paciente como usuario medicinal (98); asimismo, existe un registro nacional de usuarios medicinales el cual tendría un reconocimiento legal por parte de los tribunales de justicia de dicho país (99). Los pacientes usuarios requieren tener una receta del médico tratante en la que se indique el formato y la dosis (vaporizado, resina o aceite de cannabis, macerados, tinturas, cremas), junto con los documentos necesarios que acrediten la enfermedad que se está tratando y para la cual se está cultivando (98). No obstante, hasta el momento actual ninguna farmacia chilena ha incluido productos derivados de cannabis en sus stocks de medicamentos ni produce algún fármaco que se pueda comercializar por lo cual el uso medicinal de cannabis es aún limitado y el abastecimiento es personal mediante autocultivo y producción individual del aceite (97). En abril del 2016 se cosechó la primera plantación en Chile y América Latina de 850 semillas de cannabis con fines medicinales autorizada por el gobierno y destinada a la producción de aceite de cannabis para 200 pacientes oncológicos a quienes se les entregaría gratuitamente y formarían parte de un ensayo clínico; esto surgió de un proyecto piloto realizado por la Fundación Daya, varios municipios, algunas universidades, tres instituciones de salud y Laboratorios Knop (100). El objetivo del proyecto sería desarrollar estudios clínicos en el Instituto Nacional del Cáncer, Hospital San Borja Arriarán y Hospital Las Higueras de Talcahuano en pacientes con enfermedades oncológicas, epilepsia refractaria y dolores crónicos no oncológicos (101). La finalidad de este proyecto es la búsqueda de una reducción de los costos que actualmente alcanzan este tipo de productos existentes en el mercado internacional y desarrollar un producto que respete las regulaciones del Instituto de Salud Pública de dicho país y contemple una serie de aspectos técnicos, de calidad y seguridad. Además, el

medicamento obtenido estará sujeto al control de estupefacientes y psicotrópicos, tanto en la cadena de producción, distribución y dispensación (100).

En Colombia rige la despenalización cuando el uso es personal y se posee un máximo de 20 gramos de marihuana y 5 gramos de hachís (96). En relación al uso medicinal, en diciembre del 2015 el Gobierno expidió un decreto que reglamenta el uso medicinal y científico de cannabis y posteriormente ha sido debatido para convertirse en ley luego de su aprobación en la plenaria de la Cámara de Representantes. Dicho decreto reglamenta la plantación, cultivo y distribución de la planta, las cuales estarán bajo el monopolio del Gobierno y establece los requisitos necesarios para obtener licencias de fabricación y distribución de productos medicinales, investigación, exportación; todos ellos únicamente de uso médico y científico. Además, se contará con un fondo que será alimentado con parte del dinero recaudado de la concesión de licencias y que servirá para desarrollar estrategias de prevención de consumo (102,103). Posteriormente se emitió una resolución en mayo del 2016 que contiene la definición de los requisitos generales y especiales de la Licencia para la Producción y Fabricación de derivados de Cannabis (104) y una ley en Julio del 2016, que tiene como finalidad crear un marco regulatorio que permita el acceso seguro e informado al uso médico y científico del cannabis y sus derivados en el territorio nacional colombiano. Dicha ley especifica también que “El Estado asumirá el control y la regulación de las actividades de cultivo, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, importación, exportación, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución, uso y posesión de las semillas de la planta de cannabis, del cannabis, de sus derivados y de los productos que lo contengan con fines medicinales y científicos” cuya reglamentación estará determinada por el Ministerio de Salud y Protección Social. Este organismo también asumirá la responsabilidad de otorgar las licencias de importación, exportación, producción, fabricación, adquisición a cualquier título, almacenamiento, transporte, comercialización, distribución y uso de derivados de cannabis. En cuanto al uso de cannabis medicinal en sí, la ley expresa que cuando el paciente es menor de edad, los padres o tutores serán informados sobre los riesgos o beneficios del uso medicinal del cannabis por su médico tratante antes de autorizar o negar la utilización de productos terapéuticos con componentes

psicoactivos (105). Actualmente las personas naturales y empresas con interés de producir derivados de cannabis con fines medicinales o científicos requieren solicitar una licencia de producción y fabricación de derivados de cannabis para luego solicitar una licencia de cultivo; todo esto con la finalidad de garantizar la trazabilidad de la cosecha, prevenir usos no legales y corroborar que su uso es únicamente científico y medicinal (106). Al momento actual la compañía farmacéutica canadiense PharmaCielo es la primera a la que el gobierno autorizó la fabricación de productos derivados de cannabis y hasta agosto del 2016 se encontraba en espera de la autorización para cultivo. Luego de la aprobación, PharmaCielo comenzará a plantar marihuana y después procesará el material para fabricar productos médicos que puedan exportarse a Canadá y otros países que permitan la importación del cannabis medicinal. Otras empresas con autorización de producción son la canadiense Cannavida y la colombiana Labfarve-Ecomedics (107).

En Puerto Rico, el uso medicinal fue legalizado por medio de una orden ejecutiva del gobernador de Puerto Rico emitiendo un Reglamento para el Uso, Posesión, Cultivo, Manufactura, Producción, Fabricación, Dispensación, Distribución e Investigación de la Marihuana Medicinal el 28 de diciembre del 2015. En julio del 2016 dicho reglamento fue derogado y se modificó y flexibilizaron los requisitos iniciales para el cultivo, manufactura, dispensario, transporte y laboratorio de la sustancia para desarrollarla con fines medicinales; dicho reglamento también contempla aspectos de prescripción que se sintetizan a continuación (108–110):

- El médico puede prescribir únicamente por un periodo de 365 días y una cantidad diaria no mayor a 1.5 onzas de cannabis medicinal, siempre con una recomendación médica y requerirá evaluar periódicamente al paciente para evaluar los efectos del tratamiento y cualquier cambio en la condición del paciente.
- Es posible el decomiso de cantidades superiores a la establecida, aun cuando sean poseídas por un paciente autorizado o su acompañante autorizado o cuando sus fines no sean medicinales.
- Las únicas formas que pueden indicarse son: pastillas, gotas orales, gotas orales, ungüentos, cremas, tópicos, vaporización de la flor de cannabis o concentrado (no fumando), supositorios,

parches, productos comestibles de cannabis medicinal y productos comestibles concentrados. También se permite cualquier otro medio que el Departamento de Salud autorice mediante una orden administrativa.

- La prescripción requiere de una receta oficial de un médico autorizado para la prescripción de drogas controladas y con licencia de práctica. La tenencia de una receta formal permite acceder a una Tarjeta de Identificación de usuario de cannabis medicinal (que debe ser renovada anualmente con una nueva receta).
- La prescripción a menores de edad requiere de la indicación de dos médicos distintos, aunque es necesario que solo uno realice una explicación al paciente y padres o apoderados legales sobre los riesgos y beneficios de dicho tratamiento; además, se requiere que los médicos provean al paciente y padres o apoderados legales con la documentación que sustente la condición debilitante por la que se recomienda el uso de cannabis y que sean “el(los) padre(s) que tenga(n) la patria potestad o tutor legal” quienes autoricen el uso.
- Los menores de edad requieren una reevaluación semestral para determinar si la recomendación de uso de cannabis medicinal debe mantenerse.
- En caso de que el paciente sea menor de edad o presente algún tipo de discapacidad, el acompañante podrá adquirir y proveer de cannabis medicinal siempre y cuando no tenga antecedentes penales y sea registrado debidamente en el Departamento de Salud. Solo es posible tener un acompañante, pero un acompañante puede ser asistir a más de un paciente en determinados casos (por ejemplo, familiares o personas que residen en instituciones). Los acompañantes no pueden utilizar el cannabis medicinal ni cederlo o venderlo a otras personas distintas al paciente, tampoco pueden transportar mayor cantidad que la establecida. Sin embargo, sí pueden recibir una compensación monetaria lo cual no constituye delito.
- Los médicos que deseen prescribir cannabis medicinal deben estar registrados debidamente en el Departamento de Salud y es indispensable que cuenten con licencia para prescribir drogas o sustancias controladas y reciban un adiestramiento especial (solo de proveedores autorizados)

aunque no se especifica que deban tener alguna especialidad en particular. Dichos médicos tendrán un número de registro el cual deberán consignar en toda receta y que durará 3 años. Al término de este periodo, el médico podrá recibir un nuevo adiestramiento y registrarse nuevamente si desea seguir prescribiendo cannabis medicinal.

- Los médicos no deben recibir compensación de ningún tipo por algún dispensario o establecimiento de producción, cultivo, distribución o dispensación, tampoco deben influir o dirigir a los pacientes hacia un determinado establecimiento, ofrecer descuentos u otro tipo de valores a pacientes a cambio de patrocinar algún establecimiento ni proveer, vender, suplir o donar ellos mismos el cannabis medicinal.
- La compra, posesión o transporte de cannabis requiere obligatoriamente de la Tarjeta de Identificación.
- Los pacientes y acompañantes y autorizados deben notificar cualquier cambio de domicilio u otros datos pertinentes; de no hacerlo podrían incurrir en una infracción y recibir una multa. El médico también deberá notificar al Departamento de Salud cualquier cambio en la condición del paciente o que este ha dejado de sufrir la condición médica que sustentaba la indicación y notificar al paciente; desde la fecha de cese la medicina queda retenida y debe ser descartada por el dispensario (lo mismo sucede en caso de fallecimiento).
- El uso de cannabis medicinal solo debe realizarse dentro del hogar o institución donde reside el paciente y nunca en lugares públicos.
- La venta, donación, permuta o transferencia de cannabis medicinal está prohibida en los territorios dentro del país y hacia otros países.
- La indicación de cannabis medicinal es únicamente para las condiciones médicas establecidas en el reglamento y todo uso para condiciones fuera de dicha lista está prohibido.
- El cultivo personal con fines médicos no está permitido.
- Los establecimientos de dispensa deben ubicarse a no menos de 100 metros de algún colegio, centro de educación inicial o guardería.

Cabe mencionar que el reglamento es bastante más extenso y detallado que los puntos descritos en el resumen líneas arriba y abarca aspectos de producción, distribución, control, transporte y otros (publicidad, control de calidad, empaque y etiquetado, etc.), sin embargo, los puntos señalados son los de mayor relevancia para fines de evaluar la política y regulación.

En Uruguay en el 2013 se aprobó una ley que regula el mercado de cannabis en cuanto a la producción (controlada por el Estado), comercialización, tenencia y uso recreativo, medicinal e industrial, siendo el primer país del mundo en legalizar la venta y el cultivo de marihuana plenamente. Dicha ley establece que la plantación, cultivo, cosecha y comercialización de cannabis “están permitidas cuando se realicen con exclusivos fines de investigación científica o para la elaboración de productos terapéuticos de utilización médica” y “Las plantaciones o cultivos, en tal caso, deberán ser autorizados previamente por el Ministerio de Salud Pública y quedarán bajo su control directo” y en el caso de cannabis, las plantaciones o cultivos deberán ser autorizados previamente por el Instituto de Regulación y Control de Cannabis (IRCCA). También se contempla la plantación, el cultivo, la cosecha, y acopio para fines de investigación o industrialización para uso farmacéutico, para consumo personal o compartido en el hogar (hasta 6 plantas de cannabis de efecto psicoactivo y no más de 480 gramos anuales de productos de la recolección), para clubes de membresía (controlados por el IRCCA, entre 15 a 45 miembros y no más de 99 plantas), la venta o expendio de cannabis psicoactivo por parte de farmacias (controlado por el IRCCA) para fines de consumo personal o uso medicinal (requiere receta médica, no más de 40 gramos mensuales por paciente). Asimismo, la ley establece que se instalarán dispositivos de información, asesoramiento, diagnóstico, derivación, atención, rehabilitación y tratamiento e inserción de usuarios problemáticos de drogas y se deberá disponer de políticas educativas incluidas en el currículo escolar primario, secundario y superior para la promoción de la salud y la prevención del uso problemático de cannabis (111). Posteriormente, en febrero del 2015, el gobierno uruguayo firmó un decreto que regula la producción, venta y consumo de marihuana medicinal o para investigaciones científicas. Este decreto especifica que “se encuentra permitida la plantación, cultivo, cosecha, acopio y comercialización de cannabis psicoactivo y no psicoactivo para ser destinado, en forma exclusiva, a la investigación científica o a la elaboración de Especialidades

Vegetales o Especialidades Farmacéuticas para uso medicinal” y además estipula que las actividades comprendidas requieren la autorización del Instituto de Regulación y Control de Cannabis (IRCCA). El decreto explicita también que la dispensación de especialidades vegetales y farmacéuticas (medicamentos simples o compuestos a base de cannabis psicoactivo y no psicoactivo) se realizará únicamente en farmacias habilitadas por el Ministerio de Salud Pública con la presentación de la receta oficial; los productos (especialidades vegetales) deberán almacenarse en lugares separados de otros productos terapéuticos y medicamentos y del cannabis psicoactivo, no estar expuestos al público y con condiciones de seguridad adecuadas. En cuanto a la prescripción, esta podrá ser realizada únicamente por “profesionales universitarios (“doctores en medicina” y con receta oficial que debe especificar el tipo de producto, cantidad, forma de administración y datos del paciente. También existe un registro de adquirentes con duración de 30 días el cual se renueva cuando se realiza la siguiente adquisición (112). La venta solo se permite a personas mayores de 18 años. Pese a esta reglamentación, el uso de cannabis medicinal aún está siendo observado y revisado por Sindicato Médico del Uruguay dado que se requiere mayor información para determinar su implementación. Los temas que preocupan a los médicos son el desconocimiento que tienen acerca del uso, la reticencia que puedan tener algunos de prescribirla o cuestiones personales en la práctica, la nula enseñanza curricular sobre uso medicinal, la ausencia de evidencia adecuada, entre otros (113). Por tal motivo, dicho sindicato organizó y conformó el 1er Curso de Cannabis Medicinal y Medicina Cannábica en Uruguay con la finalidad de capacitar a médicos, practicantes internos, residentes y enfermeros para prepararse para la prescripción, tomando en consideración aspectos no limitados a los farmacológicos, dosis e interacciones y con vistas a facilitar la implementación de la regulación (114).

En México, el Senado se encuentra revisando la regulación sobre uso medicinal de marihuana, pero aún no existe un acuerdo sobre la cantidad de gramos que puede portar el ciudadano, habiéndose propuesto que el límite sea de hasta 28 gramos. Tampoco existe consenso sobre los medicamentos permitidos a base de cannabis y del cáñamo. La iniciativa propone autorizar la investigación clínica con fines de registro de productos que contengan marihuana y sus ingredientes activos (115). En

diciembre del 2016 el Senado de dicho país aprobó un dictamen que reforma algunas disposiciones de la Ley General de Salud y del Código Penal Federal que permitirán el uso medicinal de cannabis y faculta a la Secretaría de Salud a diseñar y ejecutar políticas públicas que regulen el uso medicinal de los derivados farmacológicos, entre ellos el tetrahidrocannabinol (THC), sus isómeros y variantes estereoquímicas, y normar la investigación y producción nacional de los mismos (116).

En el resto de la región el uso de la planta sigue siendo ilegal, aunque en Brasil, Argentina, Costa Rica, Ecuador, México, Perú y Venezuela está despenalizado el consumo o posesión para uso personal (ya sea una cantidad predeterminada o determinada por un juez) (96). En Perú el artículo 299 del código penal indica que no es punible la posesión de drogas para el propio en inmediato consumo, en el caso de cannabis hasta en ocho gramos y dos gramos de sus derivados (117). En naciones como Bolivia, Cuba, El Salvador, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay y República Dominicana, la marihuana es ilegal tanto para consumo recreativo como terapéutico (96).

A pesar de la gran variabilidad observada en las regulaciones entre los países, es importante tener en consideración el rol de los “clubes de cannabis” (o grupos similares), de los cuidadores (algunos estados permiten a los cuidadores conseguir cannabis para sus familiares con enfermedad), de los profesionales médicos en la prescripción y/o certificación de cannabis medicinal, de los programas de marihuana medicinal; también el tipo de cannabinoide, ya sea herbal (cultivado individualmente o adquirido en dispensarios formales o fuentes informales) o como derivados farmacéuticos (90). No obstante, la decisión de legalizar la marihuana con fines medicinales debe estar basada en un análisis científico desapasionado y no mediante la desaprobación por la legislatura ni por la aprobación mediante voto popular (118).

El impacto de la legalización de cannabis medicinal sobre otros desenlaces es materia de debate permanente. Existen muchos argumentos a favor y en contra de la legalización. En contra de la legalización con fines medicinales se ha planteado que además de los posibles riesgos a la salud,

existen preocupaciones de índole socio-político. Estas corresponden a que la legalización de cannabis medicinal puede debilitar las leyes de criminalización de drogas existentes e incentivar su uso recreacional, que el cannabis legal puede desviarse a rutas ilícitas, que el cannabis es una droga de entrada a otras posiblemente más peligrosas y que el cannabis produce un deterioro de las habilidades motoras (90). Asimismo, otros autores argumentan que la legalización podría promover o incrementar el uso recreativo de la misma y de otras sustancias por parte de los adolescentes (119) ya que existe evidencia robusta que indica una fuerte asociación del consumo de cannabis en adolescentes y el uso de otras drogas ilícitas (120). También se argumenta que el uso de preparaciones cannábicas medicinales ha generado un extenso mercado no regulado y promovido el abuso en general (86). Otros autores han señalado que puede incrementarse el riesgo de que la aceptación de cannabis medicinal pueda tener un impacto peligroso en la forma en la que los adolescentes perciben los riesgos del abuso de cannabis (9).

En ese sentido, un estudio que estimó la relación entre las leyes de cannabis medicinal y el uso de cannabis en general encontró que el impacto de legalización sobre la probabilidad de uso de cannabis en los últimos 30 días no fue mayor de 0.8 puntos porcentuales y que el impacto de la legalización sobre la probabilidad de uso frecuente de cannabis en los últimos 30 días no fue mayor de 0.7 puntos porcentuales con lo cual, los autores concluyen que la legalización de la marihuana medicinal no repercute en el uso de marihuana en los estudiantes (119).

El estudio epidemiológico de Lynne-Landsman no encontró evidencia a mediano plazo de que el pasaje a legalización de cannabis medicinal tuviera efectos en la prevalencia o frecuencia del uso de cannabis no medicinal en adolescentes (121). Por el contrario, otros estudios sí han encontrado que después de la legalización de marihuana medicinal se observó un incremento de los arrestos por marihuana entre varones adultos en 15–20% y los tratamientos para problemas de consumo de marihuana en 10–15% (122) y que los residentes de estados con leyes de marihuana medicinal tuvieron mayor riesgo de uso de marihuana (OR: 1.92; IC 95%: 1.49–2.47) y abuso/dependencia a

marihuana (OR: 1.81; IC 95%: 1.22–2.67) en comparación a los residentes de estados sin dichas leyes. El abuso/dependencia a marihuana no fue más prevalente entre usuarios de marihuana en estos estados (OR: 1.03; IC 95%: 0.67–1.60) lo que sugiere que este mayor riesgo de abuso/dependencia puede asociarse a las mayores proporciones de uso, aunque no se puede afirmar que esta asociación sea causal (123).

Otro estudio encontró que los estados con leyes de marihuana medicinal tuvieron un mayor uso de marihuana en adolescentes (8.68% IC 95%: 7.95–9.42) y una menor percepción del riesgo en comparación a estados sin estas leyes (6.94% IC 95%: 6.60–7.28%) (124). No obstante, otro estudio que replicó el anterior, pero que utilizó métodos estadísticos para identificar causalidad no encontró tal efecto, encontró una disminución del uso en adolescentes durante el mes previo de 0.53 puntos porcentuales (IC 95%, 0.03–1.02) y no presentó un efecto sobre la percepción del riesgo; los autores concluyeron que la evidencia era limitada en afirmar que la legalización con fines medicinales afectara el uso de cannabis (125). Un meta análisis que incluyó 28 estudios primarios y secundarios de diseño pre-post y cruzados cuya finalidad fue evaluar los potenciales efectos de la legalización de cannabis con fines medicinales sobre la seguridad y salud pública no encontró evidencia de que se relacione a consecuencias negativas para la seguridad y salud pública en tres dominios estudiados: uso ilegal de marihuana, problemas de salud pública y crímenes y desventajas locales. No obstante, los autores consideran que la literatura es aún limitada debido a la falta de número y rigurosidad metodológica (126). El argumento de que la marihuana pueda ser una droga de paso hacia otras drogas ha sido rebatido considerando que la participación en sub culturas marginalizadas puede familiarizar a los usuarios de cannabis con otras drogas e incentivar su uso y su separación de las drogas duras puede prevenir a los usuarios de cannabis de exponerse a estas drogas duras (87).

Los argumentos a favor de la despenalización del uso medicinal de la marihuana están relacionados a la creencia equivocada de que la marihuana inhalada (fumada) es una sustancia natural no dañina, que

no genera habituación ni induce dependencia y no genera fatalidades por toxicidad (120,127,128)(9)(129).

4.5. PRESCRIPCIÓN DE CANNABIS MEDICINAL

La prescripción de cannabis medicinal podría conllevar algunos inconvenientes relacionados al grado de apertura o restricción de las leyes en relación a las formulaciones y cantidades de cannabis medicinal y las indicaciones permitidas (9). En Canadá, donde se cuenta con un sistema de registro de pacientes y un programa de prescripción, el proceso de aplicación puede durar entre 2 a 4 meses hasta 12 meses para contar con una autorización de uso lo cual podría perjudicar a pacientes que sufren condiciones de gravedad o terminales y requieren de cannabis medicinal a la brevedad al no estar permitidos legalmente para utilizarla (130).

Uno de los principales inconvenientes para la prescripción de cannabis medicinal por parte de los médicos es la creencia por parte de la mayoría de ellos de que no se cuenta con suficiente información acerca de los riesgos, beneficios y uso apropiado de esta sustancia para fines médicos (56) (131).

Además, muchos médicos consideran que su efectividad no ha sido adecuadamente establecida para varias condiciones y que podrían tener problemas legales al prescribirla al ser ilegal en la mayoría de regiones. Muchos médicos no conocen cómo escribir una prescripción y no podrían predecir la dosis exacta de cannabis que va a recibir un paciente; otros médicos prefieren utilizar medicaciones disponibles con las que están más familiarizados. No obstante, muchos fármacos prescritos en lugar de cannabis tampoco están sustentados por evidencia sólida que afirme que los beneficios excedan los potenciales daños (132).

En una encuesta realizada a 1446 médicos de distintos continentes (72 países y 56 estados y provincias en Estados Unidos), el 76% de encuestados favorecieron el uso medicinal de cannabis aun cuando esta es ilegal en la mayoría de países. Los médicos a favor argumentaron sobre la responsabilidad que tienen como proveedores de atención médica de aliviar el sufrimiento, los peligros ya conocidos de los narcóticos de prescripción médica, el apoyo a la decisión del paciente o describieron experiencias de pacientes que se beneficiaron con su uso. Los opositores argumentaron sobre la falta de evidencia, la procedencia del producto, las inconsistencias en la dosificación y las preocupaciones acerca de los efectos secundarios incluyendo la psicosis (133).

En tal sentido, se sugiere que una prescripción juiciosa debe realizarse en aquellos pacientes que reportan un beneficio significativo de su uso, especialmente cuando su uso minimiza la necesidad de otras medicaciones que conlleven un riesgo, y una actitud intermedia entre el rechazo rotundo ocasionado por una incomodidad o preocupaciones de efectividad o seguridad y una prescripción permisiva que la considere como una panacea (132).

Asimismo, existen múltiples diferencias con respecto a la forma de uso del cannabis, del THC puro y otros cannabinoides. Una de las diferencias radica en la vía de administración: cannabis herbal solo puede usarse inhalado o ingerido y los cannabinoides pueden ser utilizados a través de muchas otras formas (134); la segunda diferencia radica en la dosis de THC ya que la vía de administración afecta la farmacocinética y conlleva a diferencias en la velocidad de absorción, concentración pico en plasma y tiempo de acción. Por ello es necesario utilizar dosis que produzcan un efecto equivalente más que una cantidad idéntica. La absorción es muy variable según la vía de administración y es difícil determinar la dosis exacta, aunque se utilicen técnicas de inhalación y más aún cuando es ingerida (134). La administración oral puede ser la forma más simple de administración de cannabis, pero su perfil farmacocinético no es preciso en productos patentados o en formas de preparación casera (por ejemplo, té o extracto en aceite de oliva) lo cual dificulta la titulación de la dosis (135). La inhalación

podría no ser un método exacto de dosificación y no es aceptado por muchos pacientes y médicos, excepto quizás en casos de pacientes con una expectativa corta de vida o como un tratamiento oportuno auto medicado. En estos casos y en general, se sugiere el uso a través de un vaporizador (135). Se ha sugerido que las prescripciones deben especificar que la concentración de THC no debe superar el 9%(132).

De otro lado, la prescripción en niños debe ser realizada por médicos que tengan experiencia y entrenamiento en el uso de drogas psicoactivas en esta población; el tratamiento debe basarse en una adecuada y exhaustiva discusión con el paciente (de ser posible) y la familia acerca de los objetivos y riesgos potenciales de esta elección y utilizando una sólida estrategia de monitoreo de la efectividad y efectos adversos (136).

La Federación de Asociaciones Médicas Estatales en Estados Unidos ha desarrollado las siguientes recomendaciones y pautas para la recomendación de cannabis en la atención de los pacientes (137) que se sintetizan a continuación:

1. Relación médico-paciente: Los médicos deben sustentar que una adecuada relación médico-paciente se ha establecido antes de recomendar, garantizar o indicar cannabis a un paciente. De acuerdo a los estándares prevalentes de cuidado, los médicos no deben recomendar, garantizar o indicar cannabis para sí mismos o miembros de su familia.
2. Evaluación del paciente: Se requiere hacer una evaluación completa y exhaustiva de cada paciente que incluya la historia de la enfermedad, antecedentes sociales, patológicos y quirúrgicos, uso de alcohol y otras sustancias, antecedentes familiares con énfasis en trastornos mentales y de consume de sustancias, examen físico, terapias previas con respuesta inadecuada y diagnóstico que sustenta la indicación de cannabis.
3. Toma de decisiones informada y conjunta: La decisión de recomendar cannabis requiere de una decisión conjunta entre el paciente y médico. El médico debe discutir los riesgos y beneficios del uso de marihuana con el paciente y los pacientes deben ser informados de la variabilidad y la falta de estandarización de los preparados de marihuana y el efecto de la marihuana. Debe

recordárseles que no manejen automóviles o maquinaria pesada mientras estén bajo el efecto de cannabis. Si el paciente es menor de edad o no tiene capacidad de tomar decisiones, el médico debe asegurarse de que el padre, tutor o sustituto esté involucrado en el plan de tratamiento y autorice el uso de cannabis en el paciente.

4. Acuerdo sobre el tratamiento: Debe documentarse un plan de tratamiento por escrito que incluya la revisión de otras medidas utilizadas previamente para aliviar la dolencia causada por la condición médica debilitante, asesoramiento sobre otras opciones para manejar la condición médica debilitante, determinación de que el paciente con una condición terminal o debilitante pueda beneficiarse de la recomendación del uso de cannabis, asesoramiento sobre los riesgos potenciales incluyendo aquellos relacionados a la variabilidad de la calidad y concentración, los riesgos de desarrollo de un trastorno de uso de cannabis, a la exacerbación de trastornos psicóticos, a los efectos cognitivos adversos en niños y adultos jóvenes y otros riesgos como caídas o fracturas, al uso de marihuana durante el embarazo o la lactancia, a la necesidad de proteger a los niños y mascotas o animales domésticos de la planta o productos derivados, a la necesidad de notificar al paciente que el uso es exclusivamente individual y no debe ser donado o suministrado de otra manera a otra persona. También debe considerarse las evaluaciones diagnósticas adicionales u otros tratamientos planificados, la duración específica para la autorización de cannabis por un período no mayor a doce meses y un plan de tratamiento específico de continuación según sea clínicamente apropiado.
5. Condiciones de calificación para el uso: Al momento actual no se cuenta con suficiente evidencia sobre la eficacia de cannabis en el tratamiento de ciertas condiciones médicas y la recomendación de cannabis se basa en el criterio del médico. La idoneidad de la indicación y la seguridad deben ser evaluadas de acuerdo a los estándares actuales de práctica y en cumplimiento de las leyes, normas y regulaciones estatales que especifican las condiciones en las que se puede indicar cannabis.
6. Seguimiento y Adaptación del Plan de Tratamiento: De existir una agencia estatal o local de supervisión y control, él médico debe estar registrado y proporcionar al registro información

cada vez que se emita una recomendación, una certificación, una autorización o una reautorización. El médico debe revisar el Programa Estatal de Monitoreo de Medicamentos con Receta (de existir en el país de prescripción) cada vez que se emita una recomendación, certificación, autorización o reautorización. El médico debe evaluar regularmente la respuesta del paciente y la salud general y el nivel de funcionamiento. Esta evaluación debe incluir la eficacia del tratamiento para el paciente, los objetivos del tratamiento y el progreso de esos objetivos.

7. Consulta y remisión: Todo paciente con antecedentes de trastorno de consumo de sustancias o con un problema de salud mental puede requerir una evaluación y tratamiento especializado. El médico debe buscar y derivar al paciente al especialista en manejo del dolor, psiquiatra y especialista en adicciones de ser necesario.
8. Registros médicos: El médico debe mantener registros médicos exactos y completos. La información a consignar en el expediente médico incluye, pero no necesariamente se limita a los siguientes puntos:
 - a. Historial médico del paciente, incluyendo una revisión de expedientes médicos previos según sea apropiado.
 - b. Resultados del examen físico, evaluación del paciente, resultados diagnósticos, terapéuticos y de laboratorio.
 - c. Otros tratamientos y medicamentos recetados.
 - d. Autorización, certificación o recomendación de marihuana, para incluir la fecha, vencimiento, y cualquier información adicional requerida por las normas estatales.
 - e. Instrucciones al paciente, incluyendo discusiones sobre riesgos y beneficios, efectos secundarios y efectos variables.
 - f. Resultados de la evaluación continua y el seguimiento de la respuesta del paciente.
 - g. Una copia del Acuerdo de Tratamiento firmado, incluyendo instrucciones sobre la custodia e instrucciones sobre no compartir.

9. Conflictos de interés del médico: El médico que recomiende o prescriba cannabis no debe tener un consultorio u oficina profesional ubicada en un dispensario o centro de cultivo o recibir una compensación financiera de un dispensario o centro de cultivo ni tener un interés en recibirla; tampoco puede ser director, miembro o colaborador de un dispensario o centro de cultivo.

La Asociación Médica Americana añade una recomendación adicional concerniente al uso de cannabis por parte del médico: las asociaciones y comités médicos estatales advierten a sus miembros de abstenerse del uso de cannabis con fines médicos o recreacionales mientras se encuentren activamente ligados a la práctica de la medicina; la práctica de la medicina bajo la influencia de cannabis constituye una conducta no profesional o incompetencia (138).

De manera similar a la prescripción de opioides, se ha planteado que se realice e implemente un consentimiento informado y acuerdo con el paciente para minimizar la responsabilidad en caso de abuso; estos acuerdos deben especificar que solo un médico prescribirá la sustancia y realizará el seguimiento de la eficacia, efectos secundarios y estatus funcional. Se plantea que este acuerdo contenga las pautas sobre (56):

- Evitar o prevenir el acceso de niños y adolescentes al cannabis medicinal.
- Guardar o almacenar el producto en lugares cerrados para evitar que alguien más lo use.
- Discutir con el médico en caso de presentarse problemas en el control del consumo de cannabis que puedan afectar las actividades laborales y sociales.
- Abstenerse de usar cannabis en situaciones de embarazo o edad fértil, cardiopatías o arritmias cardíacas, antecedente de trastornos mentales graves (por ejemplo, esquizofrenia, manía, historia de alucinaciones o delirios).
- Evitar fumar cannabis junto a tabaco para reducir el riesgo de enfermedades pulmonares, así como evitar inhalaciones profundas o prolongadas y usar preferentemente un vaporizador.

- No conducir cualquier vehículo u operar maquinaria pesada luego de 3 a 4 horas de la última dosis o periodos mayores si se utilizan dosis mayores o persisten los efectos de la misma. En estas situaciones debe utilizarse un conductor designado para el transporte si el paciente tiene que salir antes de las 3 a 4 horas después del uso.
- Usar la mínima cantidad necesaria para obtener el alivio sintomático del dolor u otros síntomas. Al probar una nueva variedad de cannabis, utilizar la menor cantidad posible y esperar al menos 10 minutos hasta notar el efecto producido.
- De ser aconsejado por el médico, se puede sustituir el cannabis por cualquier otro fármaco autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) que contienen THC en lugar de utilizar cannabis natural.
- Pueden aparecer síntomas de abstinencia durante dos semanas cuando se suspende el cannabis de manera abrupta; si se presentaran problemas de sueño o exabruptos de ira, el paciente puede requerir que la medicación le sea retirada de manera gradual.
- El paciente entiende que el curso del tratamiento debe ser reevaluado regularmente después de iniciar cannabis medicinal.
- El paciente se compromete a no usar cannabis en lugares públicos a menos que la ley estatal o local lo permita.
- El paciente reconoce que no existe un precedente legal que lo apoye en caso de que se termine una relación laboral de aparecer un examen toxicológico de tamizaje en orina positivo para cannabis.
- El paciente puede ser solicitado o recibir la indicación de reducir o detener la ingesta de opioides, hipnóticos y/o alcohol para disminuir el riesgo de efectos secundarios procedentes de la combinación de estas sustancias que puedan afectar al sistema nervioso central.

Se han descrito recomendaciones acerca de las indicaciones y contraindicaciones de cannabis medicinal de forma preliminar al desarrollo de guías. Aunque algunas indicaciones y pautas están

desarrolladas para otros contextos donde la regulación de cannabis medicinal es distinta; las recomendaciones son válidas a nivel clínico y se sintetizan a continuación (95):

- Cannabis inhalado está indicado para condiciones de dolor neuropático severo cuando no se ha encontrado respuesta con los tratamientos habituales (Nivel de evidencia II).
- Cannabis inhalado no debe ser indicado para condiciones de dolor que se manejan comúnmente en la atención primaria como son la fibromialgia o la lumbalgia ya que la seguridad y efectividad no han sido evaluadas y porque se dispone de otros tratamientos con base en la evidencia (Nivel de evidencia III).
- Los cannabinoides tienen importantes efectos agudos y crónicos a nivel cognitivo (Nivel de evidencia II).
- Cannabis inhalado está contraindicado en pacientes con historia personal o familiar actual o pasada de psicosis, embarazo o planes de llevarlo a cabo, edad menor de 25 años, trastorno de consumo de cannabis actual o pasado, trastorno de consumo de cualquier sustancia actual, enfermedad respiratoria y cardiovascular (Niveles de evidencia II y III).
- Cannabis debe ser prescrito con precaución en pacientes con trastorno actual o pasado del estado de ánimo o de ansiedad, uso de tabaco, riesgo elevado de problemas cardiovasculares, uso concomitante y creciente de benzodiazepinas u opioides (Niveles de evidencia II y III).
- Los usuarios de cannabis deben ser advertidos de no conducir después de 3 a 4 horas de su inhalación, de al menos 6 horas de su ingesta y de al menos 8 horas de sentir el efecto subjetivo pico (“subidón”) ya que existe un mayor riesgo de accidentes (Nivel de evidencia II).
- Los médicos deben prescribir un primer ensayo con cannabinoides farmacéuticos antes de prescribir cannabis inhalado (Nivel de evidencia II).
- Los médicos deben seguir las recomendaciones y regulaciones de las autoridades o asociaciones locales al prescribir cannabis (Nivel de evidencia III), dentro de las cuales se incluyen: consignar la condición médica del paciente que indica el cannabis, registrarse como

un prescriptor autorizado, enviar a la autoridad o asociación médica una copia de la prescripción, prescribir solo para una condición y por un mismo médico, no prescribir a través de telemedicina, mantener todas las prescripciones en un registro separado en caso de que se realice alguna inspección, solicitar un consentimiento informado al paciente y establecer un acuerdo, documentar que otros tratamientos han sido realizados sin respuesta adecuada y que el paciente es conocedor de los riesgos del uso de cannabis, utilizar una herramienta estandarizada de valoración del riesgo de adicción, tener un protocolo o manual de procedimientos de prescripción y para identificar problemas con el uso de cannabis y no hacer cobros a los pacientes por la prescripción.

- Los médicos deben advertir a los fumadores de cannabis acerca de las estrategias de reducción de daño (Nivel de evidencia III), por ejemplo, usar un vaporizador, no dar el producto a alguien más, etc.
- Antes de prescribir cannabis, los médicos deben llevar a cabo una evaluación del dolor y evaluar al paciente por trastornos por abuso de sustancias y trastornos de ansiedad o de estado de ánimo; luego de prescribir cannabis, los médicos deben controlar la respuesta analgésica al cannabis (nivel III).
- El médico debe discontinuar la prescripción si esta no es efectiva u ocasiona un daño (Nivel de evidencia III), por ejemplo, cuando el paciente no experimenta suficiente analgesia, si el paciente no retorna a sus actividades laborales o actividades productivas, si no mejora su nivel de funcionalidad aun cuando el paciente reporte una mejoría en el dolor de modo subjetivo, si se observa un marcado deterioro cognitivo, si se dan efectos secundarios como somnolencia, alteraciones perceptuales, alteraciones en la memoria o empeoramiento en el estado de ánimo o nivel de funcionalidad o cuando surgen manifestaciones de un posible trastorno de consumo de cannabis (estos últimos deben ser derivados a un especialista en adicciones).
- Cannabis debe ser prescrito únicamente por el médico que maneja el caso o el dolor. Los médicos deben evitar derivar a los pacientes a “Clínicas de cannabinoides” (Nivel de evidencia III) y los médicos de familia o de cabecera deben primero derivar al paciente a

consulta con un especialista en dolor que tenga experiencia en este campo y que tenga una mejor comprensión de la evidencia en relación a los riesgos y beneficios del cannabis inhalado, no recibir estipendios económicos por la prescripción ni trabajar en algún dispensario o con algún distribuidor autorizado ni estar involucrado financieramente con distribuidores autorizados de cannabis. La prescripción de cannabis debe limitarse únicamente al médico que maneja el dolor, esto restringe la prescripción al médico de la atención primaria y en pacientes con condiciones de dolor neuropático complejo, al neurólogo o especialista en manejo del dolor. Esta es una política sólida porque reduce el riesgo de interacciones peligrosas con medicamentos.

- Los médicos no deben prescribir más de 400 mg al día de THC al 9% que es una dosis efectiva para el dolor que ocasiona un mínimo deterioro cognitivo (Nivel de evidencia III). La prescripción debe especificar “máximo THC al 9%” ya que las concentraciones varían según cada distribuidor (de 1% a 30%). Se recomiendan menores dosis para bebedores de alcohol en riesgo, aquellos que reciben opioides o benzodiazepinas de manera concomitante o pacientes con trastornos de ansiedad.
- Los médicos deben estar preparados para manejar cualquier desacuerdo en relación a la prescripción de cannabis (Nivel de evidencia III); la mejor estrategia para resolver tales desacuerdos con los pacientes es ofrecer explicaciones claras.

De manera similar a la prescripción de opioides, se ha planteado que se realice e implemente un consentimiento informado y acuerdo con el paciente para minimizar la responsabilidad en caso de abuso; estos acuerdos deben especificar que solo un médico prescribirá la sustancia y realizará el seguimiento de la eficacia, efectos secundarios y estatus funcional. Se plantea que este acuerdo contenga las pautas sobre (56):

- Evitar o prevenir el acceso de niños y adolescentes al cannabis medicinal.
- Guardar o almacenar el producto en lugares cerrados para evitar que alguien más lo use.

- Discutir con el médico en caso de presentarse problemas en el control del consumo de cannabis que puedan afectar las actividades laborales y sociales.
- Abstenerse de usar cannabis en situaciones de embarazo o edad fértil, cardiopatías o arritmias cardíacas, antecedente de trastornos mentales graves (por ejemplo, esquizofrenia, manía, historia de alucinaciones o delirios).
- Evitar fumar cannabis junto a tabaco para reducir el riesgo de enfermedades pulmonares, así como evitar inhalaciones profundas o prolongadas y usar preferentemente un vaporizador.
- No conducir cualquier vehículo u operar maquinaria pesada luego de 3 a 4 horas de la última dosis o periodos mayores si se utilizan dosis mayores o persisten los efectos de la misma. En estas situaciones debe utilizarse un conductor designado para el transporte si el paciente tiene que salir antes de las 3 a 4 horas después del uso.
- Usar la mínima cantidad necesaria para obtener el alivio sintomático del dolor u otros síntomas. Al probar una nueva variedad de cannabis, utilizar la menor cantidad posible y esperar al menos 10 minutos hasta notar el efecto producido.
- De ser aconsejado por el médico, se puede sustituir el cannabis por cualquier otro fármaco autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) que contienen THC en lugar de utilizar cannabis natural.
- Pueden aparecer síntomas de abstinencia durante dos semanas cuando se suspende el cannabis de manera abrupta; si se presentaran problemas de sueño o exabruptos de ira, el paciente puede requerir que la medicación le sea retirada de manera gradual.
- El paciente entiende que el curso del tratamiento debe ser reevaluado regularmente después de iniciar cannabis medicinal.
- El paciente se compromete a no usar cannabis en lugares públicos a menos que la ley estatal o local lo permita.
- El paciente reconoce que no existe un precedente legal que lo apoye en caso de que se termine una relación laboral de aparecer un examen toxicológico de tamizaje en orina positivo para cannabis.

- El paciente puede ser solicitado o recibir la indicación de reducir o detener la ingesta de opioides, hipnóticos y/o alcohol para disminuir el riesgo de efectos secundarios procedentes de la combinación de estas sustancias que puedan afectar al sistema nervioso central.

Finalmente, los médicos que prescriben deben estar alertas ante la aparición de un problema de consumo de cannabis y considerar las siguientes manifestaciones (95):

- El paciente insiste en la prescripción de cannabis a pesar de tener una condición de dolor que puede ser tratada con otros tratamientos distintos a cannabis inhalado.
- El paciente usa cannabis a diario o casi a diario, invirtiendo un tiempo no productivo considerable en su consumo.
- El paciente tiene una disminución en el funcionamiento social, escolar o laboral.
- El paciente presenta una adicción o problemas de consumo de sustancias distinto de la adicción o consumo perjudicial de tabaco.
- El paciente tiene factores de riesgo para un trastorno de uso de cannabis: es un paciente joven, tiene un trastorno de ánimo o ansiedad y/o antecedentes de problemas de consumo de sustancias o adicción a otra sustancia.
- El paciente reporta una dificultad para detener su consumo.
- Los familiares o amigos reportan preocupación acerca del consumo de cannabis en el paciente.

V. CONCLUSIONES

- Existe evidencia de la eficacia del uso medicinal de derivados farmacéuticos de cannabinoides como el Dronabinol, Nabilona, Nabiximols y Epidiolex en el tratamiento de náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia de cáncer, tratamiento de anorexia y pérdida de peso en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, dolor neuropático central o periférico, esclerosis lateral amiotrófica, alivio sintomático de la espasticidad en la esclerosis múltiple.
- Existe evidencia de la eficacia del uso de cannabis herbal en el alivio del dolor neuropático por múltiples causas (post traumático, neuropatía sensorial asociada a VIH, neuropatía diabética periférica, etc.) y de la espasticidad en la esclerosis múltiple. También en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a quimioterapia de cáncer en pacientes que no responden a terapias antieméticas convencionales y en la anorexia y pérdida de peso en pacientes con VIH/SIDA. Sin embargo, la producción científica en este tipo de sustancias es limitada y la calidad metodológica enfrenta las dificultades de medición y estandarización de la dosis de cannabis herbal presentada anteriormente.
- Existe evidencia robusta respecto a los efectos perjudiciales, a corto y largo plazo del consumo de cannabis en salud física y mental incluyendo: alteraciones cognitivas, incremento del riesgo y aumento de la severidad de síntomas psicóticos, incremento de riesgo de accidentes automovilísticos, de trastornos pulmonares, desarrollo de trastornos de consumo de drogas (marihuana y otras drogas) y disminución de logros académicos y profesionales.
- Diversos países de Europa y América (entre ellos, algunos estados de EE. UU) han venido modificando sus regulaciones hacia la despenalización del uso medicinal de cannabis, permitiendo, en algunos casos, el cultivo individual, la prescripción médica, la comercialización, posesión y consumo con fines medicinales, bien que hay una gran variabilidad en el número de

indicaciones médicas permitidas, número de días de provisión y número de plantas que pueden ser cultivadas. Sin embargo, aún existen diferencias en cuanto a la regulación del uso medicinal de la marihuana.

- Uruguay, Colombia, Brasil, España, Chile ya han despenalizado el uso del Cannabis, por otro lado, Canadá y los Países Bajos tienen programas desarrollados por el estado en el que compañías especializadas proveen cannabis herbal para uso medicinal de acuerdo a un sistema de control de calidad.
- En el Perú no se hace investigación prospectiva o de otro tipo acerca del impacto del uso de cannabis porque no está autorizado el uso medicinal del cannabis en el Perú. Sin embargo, el país está en la capacidad científica y/o técnica para dar inicio a una serie de iniciativas y cuestionamientos científicos con respecto al uso medicinal del Cannabis y sus derivados.
- Diversos autores advierten que la legalización del uso medicinal de cannabis puede debilitar las políticas de criminalización de las drogas e incentivar su uso recreacional, sobre todo en adolescentes; aspecto que consideran preocupante al considerarla como una droga de entrada a otras posiblemente más peligrosas. Sin embargo, existe limitada evidencia del impacto de cambios de la política en regulación de uso medicinal de cannabis a nivel en la población. La evidencia es contradictoria en este punto.

VI. CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Marina Piazza y Carla Cortez participaron en la formulación del problema, valoración crítica de los hallazgos, redacción y revisión final del manuscrito. Artemio Chang, Luis Condori, Patricia Garrido Gabriela Colque contribuyeron con información para el presente manuscrito, y Gisely Hijar revisión final del manuscrito.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores han declarado no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento. La Dra. Marina Piazza Ferrand participó en representación del INS en el Comité de Expertos en Marihuana Medicinal del Minsiterio (**RM 096-2017/MINSA y RM 150-2017/MINSA**).

VIII. FINANCIAMIENTO

El presente informe de revisión “Actualización de la Revisión y Síntesis de la Evidencia sobre Regulación del Uso Médico de Cannabis” fue financiado por el Instituto Nacional de Salud.

REFERENCIAS

1. Donnelly N, Hall W, Christie P. Effects of the Cannabis Expiation Notice Scheme on Levels and Patterns of Cannabis Use in South Australia. 1998 [citado 15 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://www.academia.edu/download/30805538/mono37.pdf>
2. Hillig KW, Mahlberg PG. A chemotaxonomic analysis of cannabinoid variation in Cannabis (Cannabaceae). *Am J Bot.* 2004;91(6):966–975.
3. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* 2006;28(2):153–157.
4. Poznyak V. SY14-1GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF CANNABIS USE AND IMPLICATIONS FOR PUBLIC HEALTH. *Alcohol Alcohol.* 1 de septiembre de 2014;49(suppl_1):i14-i14.
5. Naciones Unidas. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. En 1972. p. 56. Disponible en: https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/1961-Convention/convention_1961_es.pdf
6. Isaac S, Saini B, Char BB. The Role of Medicinal Cannabis in Clinical Therapy: Pharmacists’ Perspectives. *PloS One.* 2016;11(5):e0155113.
7. CIBG. Cannabisbureau [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.cannabisbureau.nl/>
8. | The Dutch medicinal cannabis program [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.ncsm.nl/english/the-dutch-medicinal-cannabis-program>
9. Hill KP. Medical marijuana: more questions than answers. *J Psychiatr Pract.* 2014;20(5):389.

10. Schrot RJ, Hubbard JR. Cannabinoids: medical implications. *Ann Med*. 2016;48(3):128–141.
11. Hazekamp A, Ware MA, Muller-Vahl KR, Abrams D, Grotenhermen F. The medicinal use of cannabis and cannabinoids—an international cross-sectional survey on administration forms. *J Psychoactive Drugs*. 2013;45(3):199–210.
12. Kleber HD, Dupont RL. Physicians and medical marijuana. *Am J Psychiatry*. 2012;169(6):564–568.
13. Volkow ND, Baler RD, Compton WM, Weiss SR. Adverse health effects of marijuana use. *N Engl J Med*. 2014;370(23):2219–2227.
14. Ghosh TS, Van Dyke M, Maffey A, Whitley E, Erpelding D, Wolk L. Medical marijuana’s public health lessons—implications for retail marijuana in Colorado. *N Engl J Med*. 2015;372(11):991–993.
15. Strouse TB. Cannabinoids in Medical Practice. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):38–43.
16. Grotenhermen F, Müller-Vahl K. The therapeutic potential of cannabis and cannabinoids. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(29-30):495–501.
17. McPartland JM, Russo EB. Cannabis and cannabis extracts: greater than the sum of their parts? *J Cannabis Ther*. 2001;1(3-4):103–132.
18. Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*. 2001;56(11):1059–1068.
19. Leung L. Cannabis and its derivatives: review of medical use. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(4):452–462.
20. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2013;33(2):195–209.
21. Food and Drug Administration (FDA). Marinol (Dronabinol) Capsules [Internet]. 2004 p. 12. Disponible en: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05n0479/05N-0479-emc0004-04.pdf>
22. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327–360.
23. Food and Drug Administration (FDA). Cesamet (nabilone) Capsules For Oral Administration [Internet]. 2006 p. 11. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s011lbl.pdf
24. Cannabinoid Research Institute [Internet]. GW Pharmaceuticals, plc. 2016 [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.gwpharm.com/products-pipeline/research-trials/cannabinoid-research-institute>
25. LeafScience. FDA Speeds Research On Marijuana Spray For Cancer Pain [Internet]. 2014 [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.leafscience.com/2014/04/28/fda-speeds-research-marijuana-spray-cancer-pain/>

26. GW Pharmaceuticals, plc [Internet]. GW Pharmaceuticals, plc. 2017 [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.gwpharm.com/>
27. Elikottil J, Gupta P, Gupta K. The analgesic potential of cannabinoids. *J Opioid Manag.* 2009;5(6):341.
28. Atance JR, Ruiz JF. Uso de los cannabinoides a través de la historia. *Adicciones.* 2000;12(5):19–30.
29. Earleywine M, Barnwell SS. Decreased respiratory symptoms in cannabis users who vaporize. *Harm Reduct J.* 2007;4(1):11.
30. Van Dam NT, Earleywine M. Pulmonary function in cannabis users: support for a clinical trial of the vaporizer. *Int J Drug Policy.* 2010;21(6):511–513.
31. Bostwick JM. Blurred boundaries: the therapeutics and politics of medical marijuana. En: *Mayo Clinic Proceedings* [Internet]. Elsevier; 2012 [citado 14 de marzo de 2017]. p. 172–186. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611000218>
32. Wu C-S, Jew CP, Lu H-C. Lasting impacts of prenatal cannabis exposure and the role of endogenous cannabinoids in the developing brain. *Future Neurol.* 2011;6(4):459–480.
33. Araucano Ubaldo V. I Encuesta sobre Información, Hábitos y Actitudes hacia el Consumo de Sustancias Psicoactivas en Universitarios de Lima Metropolitana [Internet]. Lima: Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida Sin Drogas - DEVIDA; 2005 p. 100. Disponible en: <http://www.devida.gob.pe/wp-content/uploads/2014/12/I-Encuesta-sobre-Consumo-de-Sustancias-Psicoactivas-en-Universitarios-de-Lima-Metropolitana.pdf>
34. Hadland SE, Knight JR, Harris SK. Medical Marijuana: Review of the Science and Implications for Developmental Behavioral Pediatric Practice. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* 2015;36(2):115.
35. Grupo Pediatric Cannabis Therapy. *Pediatric Cannabis Therapy* [Internet]. [citado 16 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.facebook.com/groups/151947154925108/?fref=ts>
36. Belendiuk KA, Baldini LL, Bonn-Miller MO. Narrative review of the safety and efficacy of marijuana for the treatment of commonly state-approved medical and psychiatric disorders. *Addict Sci Clin Pract.* 2015;10(1):10.
37. López Bustillos A. II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria Informe Perú, 2012 [Internet]. Lima: Proyecto «Programa Anti-Drogas Ilícitas de la Comunidad Andina - PRADICAN»; 2013. Disponible en: http://www.devida.gob.pe/wp-content/uploads/2014/12/II-Estudio-Epidemiologico-Andino-sobre-Consumo-de-Drogas-en-la-Poblaci%C3%B3n-Universitaria_-Informe-Per%C3%BA-2012.pdf
38. Maldonado García V, Cruz Diaz JE. Reporte Estadístico sobre Consumo de Drogas en el Perú Prevención y Tratamiento 2015 [Internet]. Lima: Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida Sin Drogas - DEVIDA; 2015 p. 38. Disponible en:

<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwiZ89j7o9nSAhVD5WMKHdLRALcQFgghMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.simdev.gob.pe%2Fwp-content%2Fplugins%2Fgoogle-document-embedder%2Fload.php%3Fd%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.simdev.gob.pe%252Fwp-content%252Fuploads%252F2016%252F02%252FReporte-Estadistico-2015-Prev-y-Trat.pdf&usg=AFQjCNH2SDcVdThKHUhw3M9nzGIsZ087yA&sig2=MO2ZndPSwHciOpZxFdR3mQ&cad=rja>

39. Cruz Diaz E, Maldonado García V, Ramos Ramirez JC. Estudio de Consumo de Drogas en Estudiantes de Secundaria en Instituciones Educativas Públicas de 21 Regiones del País 2016 [Internet]. Perú: Comisión Nacional para el Desarrollo y Vida Sin Drogas - DEVIDA; 2016 p. 39. Disponible en:
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0ahUKEwjHkaWKp9nSAhUU7mMKHe1PAL0QFgghMAE&url=http%3A%2F%2Fwww.simdev.gob.pe%2Fwp-content%2Fplugins%2Fgoogle-document-embedder%2Fload.php%3Fd%3Dhttp%253A%252F%252Fwww.simdev.gob.pe%252Fwp-content%252Fuploads%252F2016%252F10%252FEST_CONSUMO_DROGAS_ESTUDIANTE_S_SECUNDARIA_IEP_2016.pdf&usg=AFQjCNHWaw15W7Li8Z_g8sYcp6BmpahGqA&sig2=pxvTvEAAOomdc_2faGJxyQ
40. Abuse NI on D. Monitoring the Future Survey, Overview of Findings 2014 [Internet]. 2014 [citado 17 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/monitoring-future/monitoring-future-survey-overview-findings-2014>
41. Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda, Board on Population Health and Public Health Practice, Health and Medicine Division, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2017 [citado 1 de marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.nap.edu/catalog/24625>
42. Walsh Z, Callaway R, Belle-Isle L, Capler R, Kay R, Lucas P, et al. Cannabis for therapeutic purposes: patient characteristics, access, and reasons for use. *Int J Drug Policy*. 2013;24(6):511–516.
43. O’Connell TJ, Bou-Matar CB. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001–2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm Reduct J*. 2007;4(1):16.

44. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, et al. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers: caloric intake, mood, and sleep. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45(5):545–554.
45. Green K. Marijuana Smoking vs Cannabinoids for Glaucoma Therapy. *Arch Ophthalmol*. 1 de noviembre de 1998;116(11):1433.
46. Tomida I. Effect of Sublingual Application of Cannabinoids on Intraocular Pressure: A Pilot Study.
47. National Academies of Sciences, Medicine, others. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. 2017 [citado 14 de marzo de 2017]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182367>
48. Haney M. Effects of smoked marijuana in healthy and HIV+ marijuana smokers. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2002 [citado 1 de marzo de 2017];42(S1). Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1552-4604.2002.tb06001.x/full>
49. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 23 de junio de 2015;313(24):2456.
50. Lutge EE, Gray A, Siegfried N. The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS. *Cochrane Libr* [Internet]. 2013 [citado 14 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005175.pub3/pdf>
51. Beal J. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS.docx.
52. 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*. 2007;68(7):515–521.
53. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, et al. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J*. 5 de octubre de 2010;182(14):E694-701.
54. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked Medicinal Cannabis for Neuropathic Pain in HIV: A Randomized, Crossover Clinical Trial. *Neuropsychopharmacology*. febrero de 2009;34(3):672-80.
55. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial of Cannabis Cigarettes in Neuropathic Pain. *J Pain*. junio de 2008;9(6):506-21.
56. Wilsey B, Marcotte T, Deutsch R, Gouaux B, Sakai S, Donaghe H. Low-Dose Vaporized Cannabis Significantly Improves Neuropathic Pain. *J Pain*. febrero de 2013;14(2):136-48.

57. Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, Gouaux B, Atkinson JH. Efficacy of Inhaled Cannabis on Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain*. julio de 2015;16(7):616-27.
58. Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, Suslov K, Ellis RJ, Ware MA, et al. Inhaled Cannabis for Chronic Neuropathic Pain: A Meta-analysis of Individual Patient Data. *J Pain*. diciembre de 2015;16(12):1221-32.
59. Rocha FCM, dos Santos Júnior JG, Stefano SC, da Silveira DX. Systematic review of the literature on clinical and experimental trials on the antitumor effects of cannabinoids in gliomas. *J Neurooncol*. enero de 2014;116(1):11-24.
60. Todaro B. Cannabinoids in the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.
61. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettiol S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Libr* [Internet]. 2015 [citado 1 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009464.pub2/pdf>
62. Meiri E. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy.
63. Koppel BS, Brust JCM, Fife T, Bronstein J, Youssof S, Gronseth G, et al. Systematic review: Efficacy and safety of medical marijuana in selected neurologic disorders. *Neurology*. 29 de abril de 2014;82(17):1556-63.
64. Melcholaum R, Peters M, Murillo-Rodriguez E, Hanuš LO. Cannabidiol – Recent Advances. *Chem Biodivers*. agosto de 2007;4(8):1678-92.
65. Gloss D, Vickrey B. Cannabinoids for epilepsy. En: *The Cochrane Collaboration*, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [citado 1 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009270.pub3>
66. Devinsky O. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy.
67. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy. *Seizure*. febrero de 2016;35:41-4.
68. Roy-Byrne P, Maynard C, Bumgardner K, Krupski A, Dunn C, West II, et al. Are medical marijuana users different from recreational users? The view from primary care. *Am J Addict*. 2015;24(7):599–606.
69. Nierengarten MB. Guidelines needed for medical use of marijuana.
70. Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs. *Harm Reduct J*. 2009;6(1):35.
71. Grant gor. Medical Marijuana: Clearing Away the Smoke. *Open Neurol J*. 4 de mayo de 2012;6(1):18-25.

72. Ashton CH, others. Adverse effects of cannabis and cannabinoids. *Br J Anaesth*. 1999;83:637–649.
73. Crean RD, Crane NA, Mason BJ. An evidence based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions. *J Addict Med*. 2011;5(1):1.
74. Volkow ND, Swanson JM, Evins AE, DeLisi LE, Meier MH, Gonzalez R, et al. Effects of cannabis use on human behavior, including cognition, motivation, and psychosis: a review. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(3):292–297.
75. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A, Barnes TR, Jones PB, Burke M, et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*. 2007;370(9584):319–328.
76. Bolla KI, Brown K, Eldreth D, Tate K, Cadet JL. Dose-related neurocognitive effects of marijuana use. *Neurology*. 2002;59(9):1337–1343.
77. Van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, De Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):319–327.
78. Arseneault L, Cannon M, Poulton R, Murray R, Caspi A, Moffitt TE. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *Bmj*. 2002;325(7374):1212–1213.
79. Bechtold J, Hipwell A, Lewis DA, Loeber R, Pardini D. Concurrent and sustained cumulative effects of adolescent marijuana use on subclinical psychotic symptoms. *Am J Psychiatry*. 2016;173(8):781–789.
80. Arseneault L, Cannon M, Witton J, Murray RM. Causal association between cannabis and psychosis: examination of the evidence. *Br J Psychiatry*. 2004;184(2):110–117.
81. Aldington S, Harwood M, Cox B, Weatherall M, Beckert L, Hansell A, et al. Cannabis use and risk of lung cancer: a case–control study. *Eur Respir J*. 2008;31(2):280–286.
82. Short Cuts All you need to read in the other general journals. Stent looks unsafe for adults with intracranial arterial stenosis. *BMJ*. 2011;343.
83. Taylor DR, Poulton R, Moffitt TE, Ramankutty P, Sears MR. The respiratory effects of cannabis dependence in young adults. *Addiction*. 2000;95(11):1669–1677.
84. Asbridge M, Hayden JA, Cartwright JL. Acute cannabis consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *Bmj*. 2012; 344: e536.
85. Cho CM, Hirsch R, Johnstone S. General and oral health implications of cannabis use. *Aust Dent J*. 2005;50(2):70–74.
86. Bifulco M, Pisanti S. Medicinal use of cannabis in Europe. *EMBO Rep*. 2015; e201439742.
87. Blickman T. La reforma de las políticas de drogas: Experiencias Alternativas en Europa y Estados Unidos. *Nueva Soc*. 2009; 222:81–103.

88. Bestrashniy J, Winters KC. Variability in medical marijuana laws in the United States. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2015;29(3):639–642.
89. Hoffmann DE, Weber E. Medical marijuana and the law. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1453–1457.
90. Bogdanoski T. Accommodating the medical use of marijuana: surveying the differing legal approaches in Australia, the United States and Canada. 2010 [citado 14 de marzo de 2017]; Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=1552690
91. Gregorio J. Physicians, Medical Marijuana, and the Law. *Virtual Mentor*. 9 de enero de 2014;16(9):732.
92. Grund J-P, Breeksema J. Coffee Shops and Compromise [Internet]. 2013 [citado 14 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://repub.eur.nl/pub/50745/>
93. Fischer B, Kuganesan S, Room R. Medical Marijuana programs: Implications for cannabis control policy—Observations from Canada. *Int J Drug Policy*. 2015;26(1):15–19.
94. Kahan M, Srivastava A, Spithoff S, Bromley L. Prescribing smoked cannabis for chronic noncancer pain Preliminary recommendations. *Can Fam Physician*. 2014;60(12):1083–1090.
95. Kahan M, Srivastava A. New medical marijuana regulations: the coming storm. *Can Med Assoc J*. 2014;186(12):895–896.
96. Organización de los Estados Americanos. El Problema de las Drogas en las Américas: Estudios. Alternativas Legales y Regulatorias. [Internet]. Disponible en: http://www.cicad.oas.org/main/policy/informeDrogas2013/drugsPublicHealth_ESP.pdf
97. Cómo acceder a un tratamiento medicinal de Cannabis en Chile. [Internet]. Cannabis Chile. 2016. Disponible en: <http://cannabischile.cl/como-acceder-a-un-tratamiento-medicinal-de-cannabis-en-chile/>
98. Fundación Daya. Instructivo para acreditar el uso medicinal del cannabis frente a procedimientos policiales. [Internet]. Fundación Daya; Disponible en: <http://www.fundaciondaya.org/wp-content/uploads/2016/03/INSTRUCTIVO-PARA-ACREDITAR-EL-USO-MEDICINAL-DEL-CANNABIS-FRENTE-A-PROCEDIMIENTOS-POLICIALES2.pdf>
99. Dispensario Nacional. Corporación de Usuarios Medicinales de Cannabis. [Internet]. Dispensario Nacional. Disponible en: <https://dispensarionacional.cl/>
100. Laboratorios Knop. Knop Laboratorios buscará elaborar medicamento a base de cannabis. [Internet]. Laboratorios Knop. Disponible en: <http://www.knoplabs.com/tema2.htm>
101. Comenzó la cosecha de cannabis más grande de Latinoamérica y es en Chile. [Internet]. Revista Cannabis. Disponible en: <http://www.revistacannabis.cl/comenzo-la-cosecha-de-cannabis-mas-grande-de-latinoamerica-y-es-en-chile/>

102. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto Número 2467 del 22 de Diciembre del 2015. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015 p. 16.
103. Semana. Marihuana medicinal: a un paso de ser ley. de abril del de 2016; Disponible en: <http://www.semana.com/nacion/articulo/marihuana-medicinal-sera-reglamentada-en-colombia/469290>
104. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 00001816 de 2016. Colombia; 2016 p. 35.
105. El Congreso de Colombia. Ley No. 1787 6 de Julio del 2016 por medio del cual se reglamento el Acto Legislativo 02 de 2009. Colombia: El Congreso de Colombia; 2016 p. 10.
106. Ministerio de Salud y Protección Social R de C. MinSalud publica requisitos para producción de derivados de cannabis [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/MinSalud-publica-requisitos-para-produccion-de-erivados-de-cannabis.aspx>
107. Kaplan E. Colombia apuesta por la marihuana medicinal. The New York Times [Internet]. de agosto del de 2016; Disponible en: <https://www.nytimes.com/es/2016/08/10/colombia-apuesta-por-la-marihuana-medicinal/>
108. Estado Libre Asociado de Puerto Rico. Reglamento para el Uso, Posesión, Cultivo, Manufactura, Fabricación, Dispensación, Distribución e Investigación del Cannabis Medicinal. [Internet]. 8766 jul 8, 2016. Disponible en: <https://www.salud.gov.pr/Documents/Cannabis/Reglamento%208766.pdf>
109. Estado Libre Asociado de Puerto Rico. Certificación Médica Recomendando el Uso del Cannabis Medicinal [Internet]. División de Sustancias Controladas y Cannabis Medicinal; Disponible en: <https://www.salud.gov.pr/Documents/Cannabis/Certificaci%C3%B3n%20M%C3%A9dica%20para%20el%20Uso%20de%20Cannabis%20Medicinal.pdf>
110. Estado Libre Asociado de Puerto Rico. Enmiendas al Reglamento del Secretario de Salud Num 8847 para el Uso, Posesión, Cultivo, Manufactura, Fabricación, Dispensación, Distribución e Investigación de Cannabis Medicinal. [Internet]. 8847 nov 10, 2016. Disponible en: <https://www.salud.gov.pr/Documents/Cannabis/Enmiendas%20al%20Reglamento%20del%20Secretario%20de%20Salud%20N%C3%BAm%208766.pdf>
111. Senado y la Cámara de Representantes de la República Oriental del Uruguay. Ley N°19.172 Marihuana y sus Derivados - Contro, y Regulación del Estado de la Importación, Producción, Adquisición, Almacenamiento, Comercialización y Distribución. Uruguay; 2013 p. 13.
112. Presidencia de la República Oriental del Uruguay. Decreto de Regulación de Cannabis Medicinal [Internet]. feb 4, 2015. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/000_Decreto_Reg_Marihuana_medicinal.pdf

113. Cortizas G. SMU evalúa uso de cannabis medicinal. El País [Internet]. 6 de marzo de 2014; Disponible en: <http://www.elpais.com.uy/informacion/smu-evalua-cannabis-medicinal.html>
114. Peyraube R. 1er Curso de Cannabis Medicinal y Medicina Cannábica en Uruguay [Internet]. Fundación Canna. Disponible en: <http://www.fundacion-canna.es/1er-curso-de-cannabis-medicinal-y-medicina-cannabica-en-uruguay>
115. Figueroa H. Senadores ‘congelan’ análisis sobre marihuana medicinal. Excelsior [Internet]. 17 de junio de 2016; Disponible en: <http://www.excelsior.com.mx/nacional/2016/06/17/1099459>
116. Senado de la República. Aprueba Senado uso medicinal de la marihuana [Internet]. Senado de la República - Coordinación de Comunicación Social. 2016. Disponible en: <http://comunicacion.senado.gob.mx/index.php/informacion/boletines/33322-aprueba-senado-uso-medicinal-de-la-marihuana.html>
117. Gobierno del Perú. Código Penal del Perú [Internet]. Disponible en: https://apps.contraloria.gob.pe/unetealcontrol/pdf/07_635.pdf
118. Cohen PJ. Medical Marijuana: The Conflict Between Scientific Evidence and Political Ideology. Utah Law Rev. 2009;35-104.
119. Anderson DM, Hansen B, Rees DI. Medical marijuana laws and teen marijuana use. Am Law Econ Rev. 2015;17(2):495–528.
120. Raphael B, Wooding S, Stevens G. Comorbidity: cannabis and complexity. J Psychiatr Pract. 2005;11(3):161–176.
121. Lynne-Landsman SD, Livingston MD, Wagenaar AC. Effects of state medical marijuana laws on adolescent marijuana use. Am J Public Health. 2013;103(8):1500–1506.
122. Chu Y-WL. The effects of medical marijuana laws on illegal marijuana use. J Health Econ. 2014;38:43–61.
123. Cerdá M, Wall M, Keyes KM, Galea S, Hasin D. Medical marijuana laws in 50 states: investigating the relationship between state legalization of medical marijuana and marijuana use, abuse and dependence. Drug Alcohol Depend. 2012;120(1):22–27.
124. Wall MM, Poh E, Cerdá M, Keyes KM, Galea S, Hasin DS. Adolescent marijuana use from 2002 to 2008: higher in states with medical marijuana laws, cause still unclear. Ann Epidemiol. 2011;21(9):714–716.
125. Harper S, Strumpf EC, Kaufman JS. Do medical marijuana laws increase marijuana use? Replication study and extension. Ann Epidemiol. 2012;22(3):207–212.
126. Sznitman SR, Bretteville-Jensen AL. Public opinion and medical cannabis policies: examining the role of underlying beliefs and national medical cannabis policies. Harm Reduct J. 2015;12(1):46.

127. Armentano P. Breath, Push, Puff? Pot Use and Pregnancy: A review of the Literature. NORML Foundation; 2009.
128. Montaner J. Prescribing medical cannabis in Canada: Are we being too cautious? Can J Public Health. 2015;106(5): E328.
129. Johns A. Psychiatric effects of cannabis. Br J Psychiatry. 2001;178(2):116–122.
130. Lucas P. Cannabis as an adjunct to or substitute for opiates in the treatment of chronic pain. J Psychoactive Drugs. 2012;44(2):125–133.
131. Belle-Isle L, Walsh Z, Callaway R, Lucas P, Capler R, Kay R, et al. Barriers to access for Canadians who use cannabis for therapeutic purposes. Int J Drug Policy. julio de 2014;25(4):691-9.
132. Juurlink DN. Medicinal cannabis: Time to lighten up? Can Med Assoc J. 2 de septiembre de 2014;186(12):897-8.
133. Adler JN, Colbert JA. Medicinal Use of Marijuana — Polling Results. N Engl J Med. 30 de mayo de 2013;368(22):e30.
134. Kalant H. Medicinal use of cannabis: history and current status. Pain Res Manag. 2001;6(2):80–91.
135. Mather LE, Rauwendaal ER, Moxham-Hall VL, Wodak AD. (Re)introducing medicinal cannabis. Med J Aust. 16 de diciembre de 2013;199(11):759-61.
136. Rieder MJ. Is the medical use of cannabis a therapeutic option for children? Paediatr Child Health. 2015;21(1):31–34.
137. Federation of State Medical Boards rroup on Marijuana and Medical Regulation. Model Guidelines for the Recommendation of Marijuana in Patient Care [Internet]. 2016 [citado 18 de marzo de 2017]. Disponible en: https://www.fsmb.org/Media/Default/PDF/BRD_RPT_16-2_Marijuana_Model_Guidelines.pdf
138. Chaudhry HJ, Hengerer AS, Snyder GB. Medical board expectations for physicians recommending marijuana. Jama. 2016;316(6):577–578.

ANEXOS

Tabla 1. Niveles de Jerarquización de Metodología de la Evidencia.

Nivel A.	Cuando la evidencia presentada se sustenta en meta – análisis de elevada calidad metodológica, realizados utilizando estrategias de búsqueda detalladas; o corresponde a estudios individuales que emplean métodos experimentales.
A.1	Meta – análisis.
A.2	Revisión sistemática.
A.3	Estudios experimentales.
Nivel B.	Estudios que utilizan métodos cuasi-experimentales y otras metodologías rigurosas de control de sesgo. Cuando los grupos de tratamiento y control se eligen de forma no aleatoria, estos estudios emplean métodos estadísticos y econométricos que permiten minimizar el sesgo de selección u otros tipos de sesgos en las relaciones entre las variables de interés.
B.1	Regresión Discontinua
B.2	Variables Instrumentales
B.3	Estudios que utilizan data longitudinal como doble diferencia, estimaciones de panel y estudios de cohorte
B.4	Técnicas de emparejamiento
B.5	Ecuaciones simultáneas
Nivel C.	Estudios sin control riguroso del sesgo. Incluyen estudios no controlados o que utilizan métodos menos estrictos en el control del sesgo, pero hacen una evaluación apropiada de todos los posibles factores contextuales o determinantes
C.1	Estudios de factores asociados
C.2	Análisis multivariado
C.2	Modelos de elección discreta lineal
C.3	Diferencia simple (antes y después)
C.3	Correlaciones
C.4	Sistematización de registros administrativos empleando algún análisis estadístico.
Nivel D.	Estudios que utilizan métodos cualitativos
D.1	Estudios cualitativos de rigor metodológico
D.2	Sistematización de opinión de expertos
D.3	Análisis de marcos teóricos o conceptuales reconocidos por la comunidad académica internacional.
No incluyen evidencias:	
Normas, leyes o acuerdos nacionales e internacionales	
Documentos descriptivos de problemas sin rigor metodológico	
Opiniones de no expertos	
Puntos de vista u opiniones aisladas, sin una sistematización adecuada	

Fuente: Directiva N° 003-2015-EF/50.01. “Directiva para los programas presupuestales en el marco de la programación y formulación del presupuesto del sector público para el año fiscal 2017”. Diario Oficial El Peruano. Octubre 2015.

Tabla 2. Efectos de los cannabinoides

Sistema Nervioso Central (SNC)	
Efectos psicológicos	Euforia, disforia, ansiedad, despersonalización, agravamiento de estados psicóticos,
Efectos en la percepción	Percepción sensorial aumentada, distorsión en el sentido del tiempo y espacio, alteraciones perceptuales, alucinaciones
Efectos sedativos	Depresión del SNC, somnolencia, sueño, efecto aditivo al de otros depresores
Efectos en la cognición y desempeño psicomotor	Fragmentación de pensamientos, nublamiento mental, alteraciones de la memoria, deterioro global del desempeño
Efectos en la función motora	Incremento de la actividad motora seguido de inercia y descoordinación, ataxia, disartria, tremor, debilidad, espasmos musculares
Efectos Analgésicos	Similares a la codeína en eficacia
Efectos antieméticos	En dosis agudas (efecto se revierte en dosis mayores o en uso crónico), incremento del apetito
Tolerancia	A la mayoría de efectos somáticos y conductuales con el uso crónico
Abstinencia, síndrome de dependencia	Poco frecuente, pero se ha producido experimentalmente luego de intoxicaciones prolongadas
Sistema cardiorrespiratorio	
Frecuencia cardíaca	Taquicardia en dosis agudas y bradicardia con el uso crónico
Circulación periférica	Vasodilatación, inyección conjuntival, hipotensión postural
Gasto cardíaco	Incremento del gasto cardíaco y de la demanda de oxígeno por el miocardio
Flujo sanguíneo cerebral	Incremento en dosis agudas y disminución con el uso crónico
Ventilación	Estimulada con dosis pequeñas y disminuida con dosis mayores
Broncodilatación	Tos, pero se desarrolla tolerancia
Obstrucción de vía aérea	Debido al uso crónico (fumado)
Otros	
Ojos	Disminución de la presión intraocular
Sistema Inmunológico	Alteración en la actividad bactericida de los macrófagos de los pulmones y bazo
Sistema Reproductivo	Disminución del número y motilidad de los espermatozoides en varones, en las mujeres supresión de la ovulación, efectos complejos sobre la secreción de prolactina, incremento de riesgos obstétricos

Fuente: Adaptado. Kumar, R. N., Chambers, W. A., & Pertwee, R. G. (2001). Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia*, 56(11), 1059-1068.

Tabla 3. Estados con leyes que permiten uso de marihuana con fines medicinales y la cantidad de su posesión en los Estados Unidos.

Estado	Año de legalización	Límite de posesión para uso medicinal
Alaska	1998	1 oz utilizable; 6 plantas (3 maduras, 3 inmaduras)
Arizona	2010	2.5 oz utilizables; 0-12 plantas*
California	1996	8 oz utilizables; 6 plantas maduras o 12 plantas inmaduras
Colorado	2000	2 oz utilizables; 6 plantas (3 maduras, 3 inmaduras)
Connecticut	2012	Provisión para un mes (cantidad exacta a determinar)
Distrito de Columbia	2010	2 oz secas; los límites sobre otras formas a determinar
Delaware	2011	6 oz utilizables
Hawái	2000	3 oz utilizables; 7 plantas (3 maduras, 4 inmaduras)
Illinois	2013	2.5 oz para 14 días
Louisiana	2016, no operacionalizada	No especificado
Maine	1999	2.5 oz utilizables; 6 plantas
Massachusetts	2008	Provisión para uso médico de 60 días
Michigan	2004	2.5 oz utilizables; 12 plantas
Minnesota	2014	Provisión para un mes de preparaciones no inhalables por combustión
Montana	2004	1 oz utilizable; 4 plantas (maduras); 12 plantas de semillero
Nevada	2000	1 oz utilizables; 7 plantas (3 maduras, 4 inmaduras)
Nueva Hampshire	2013	2 oz
Nueva Jersey	2010	2 oz utilizables
Nuevo México	2007	6 oz utilizables; 16 plantas (4 maduras, 12 inmaduras)
Oregón	1998	24 oz utilizables; 24 plantas (6 maduras, 18 inmaduras)
Pennsylvania	2016, no operacionalizada	Provisión de un mes de aceites, tópicos, ungüentos, tinturas o infusiones
Rhode Island	2006	2.5 oz utilizables; 12 plantas
Vermont	2004	2 oz utilizables; 9 plantas (2 maduras, 7 inmaduras)
Washington	1998	24 oz utilizables; 15 plantas

Fuente: Adaptado. Borgelt, L. M., Franson, K. L., Nussbaum, A. M., & Wang, G. S. (2013). The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 33(2), 195-209 y Armentano, P., & Carter, G. T. (2010). *Emerging Clinical Applications for Cannabis and Cannabinoids: A Review of the Recent Scientific Literature, 2000-2010*. NORML Foundation.

*Si el paciente vive a más de 25 millas del lugar de expendio, el paciente o su cuidador puede cultivar hasta 12 plantas de marihuana en un lugar cerrado con llave.

Tabla 4: Estrategias de búsqueda.

Base de datos	Criterios de búsqueda	N° de artículos
Medline	(medical marijuana) AND glaucoma ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND HIV wasting syndrome ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND HIV ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND neuropathic pain ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND cancer ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND chemotherapy adjuvant ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND multiple sclerosis ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND epilepsy ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND seizure disorder ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND drug resistant epilepsy ((medical marijuana) OR medicinal cannabis) AND public policy	1123
Scielo	“Medical marijuana”, “medicinal cannabis”	51
Lilacs	“marihuana medicinal”, “marihuana medicinal latinoamerica”	11
Cochrane Library	“cannabis medicinal”, “cannabis treatment”	15
ALICIA	"Cannabis sativa"	5
DEVIDA	Busqueda manual en publicaciones: “Cannabis” “marihuana” “consumo” “Drogas” “Estadístico” “Prevención”	13

Tabla 5. Otros estudios de impacto del uso médico de cannabis.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Borgelt et al, 2013 (23)	Revisión narrativa	Describir los beneficios terapéuticos, riesgos y seguridad de cannabis para el tratamiento del dolor y espasmos musculares.	No especificado (±34 ensayos clínicos)	Medicinas cannabinoideas, cannabis herbal (fumado), nabiximols, dronabinol (THC oral), nabilona	<p>Dolor: Cannabis herbal: de 1 a 43% de THC, de 1 a 3 veces al día por 5 a 15 días. Dronabinol: 5 a 20 mg. Nabilona: De 0.5 mg a 1 mg BID por 4 semanas.</p> <p>Espasticidad muscular: Nabiximols: 2.5–120 mg/día.</p>	<p>Dolor: Se hallaron mejoras significativas en varios tipos de dolor (neuropático, crónico, post operatorio y asociado a fibromialgia, AR, EM y cáncer) con cannabis medicinal en distintas presentaciones. El cannabis herbal (fumado) se asoció a mejoras significativas en el dolor mientras mayor sea la composición de THC (mayor de 9.4%). Nabiximols se asoció a una reducción significativa en la intensidad del dolor vs placebo. Dronabinol no demostró mejoras significativas en el reporte de dolor en voluntarios sanos (condiciones experimentales), dolor crónico gastrointestinal o dolor post histerectomía, pero sí en dolor oncológico a dosis más elevadas, entre 15 a 20 mg y en dolor asociado a EM (10 mg/día). Nabilona se asoció a una disminución significativa del dolor (2.04, p<0.02), impacto (12.07, p<0.02) y ansiedad (1.67, p<0.02) relacionadas a fibromialgia.</p> <p>Espasmos musculares: Nabiximols se asoció a una reducción significativa en las puntuaciones de espasticidad de la EM vs placebo (p=0.001), fue significativamente superior (p=0.048) y el 40% de respondedores alcanzaron una mejora superior al 30% (p=0.014) en puntuaciones de espasticidad, una mayor proporción de pacientes respondieron (OR 1.62; 95% CI 1.15–2.28, p=0.0073) y reportaron mayor mejoría (OR 1.67; 95% CI 1.05–2.65, p=0.030). También se observó mejoría de la espasticidad causada por injuria espinal. Los extractos herbales demostraron una mejora significativa de la puntuación de espasticidad vs placebo (p<0.05). Cannabis oral: se reportó una mejora significativa en el número de espasmos, puntuaciones de espasticidad (p=0.013) y movilidad (p=0.01) en quienes recibieron más del 90% del tratamiento y una reducción global de la espasticidad de 61% con extracto herbal (95% CI 54.6–68.2) y 60% con THC oral (95% CI 52.5– 66.8).</p>	Cannabis herbal: leve a moderado (somnolencia, cefalea, sequedad oral, sedación, mareos, irritación conjuntival u ojos secos, hipotensión, dificultades cognitivas). Nabiximols: mareos, sedación, sensación de intoxicación y náuseas. Dronabinol: somnolencia, mareos, ataxia y visión borrosa. Nabilona: mareos, sequedad oral, vértigo y ataxia. Extractos herbales: hipotensión transitoria e intoxicación cuando la titulación es rápida.	La dosis efectiva es muy variable entre individuos y depende de la tolerabilidad individual, presentación, frecuencia de dosificación, etc. Nabiximols podría reservarse para pacientes con dolor refractario. Dronabinol puede no ser la medicación ideal para el dolor crónico por cáncer. Nabilona en altas dosis (>2mg TID por 24 horas) puede tener un efecto paradójico al incrementar el dolor en pacientes que reciben morfina. Se sugieren limitaciones: escasez de estudios de diseño adecuado, uso variable de dosis y presentación, ausencia de criterios válidos de evaluación, sesgos de inclusión y de cegamiento y poblaciones pequeñas.	El cannabis medicinal debe ser considerado sólo cuando la terapia estándar ha fracasado o cuando es apropiado utilizar un tratamiento adyuvante, tanto para el dolor como para la espasticidad.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Grotenhormen, Müller-Vahl, 2012 (17)	Revisión selectiva de la literatura	Describir la aplicación terapéutica de cannabis medicinal.	Espasticidad: 15; Náuseas y vómitos asociados a citostáticos: 41; Baja de apetito y peso: 12; Dolor crónico: 26 (todos ensayos clínicos controlados).	Dronabinol, cannabis herbal, nabilona, nabiximols, cigarrillo de cannabis	No especificada	9 de 12 ensayos clínicos encontraron una respuesta positiva en la espasticidad asociada a EM y 3 de 3 en la espasticidad de la paraplejia. 40 de 41 estudios reportaron un efecto positivo en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados a citostáticos. 7 de 7 ensayos encontraron un resultado positivo del uso en la baja de peso y apetito asociados al VIH-SIDA, 3 de 4 en la asociada a cáncer y 1 de 1 en la asociada a Alzheimer. 12 de 14 ensayos clínicos obtuvieron una respuesta positiva en el dolor neuropático o ligado a la EM y 11 de 12 en aquel relacionado a cáncer, reumatismo o fibromialgia.	Alteraciones perceptivas, sensación de bienestar, disforia, ansiedad, ataques de pánico, alteraciones de la memoria, disminución del desempeño cognitivo y psicomotor, distorsión en la percepción del tiempo, euforia, inducción de psicosis esquizofrénica (en sujetos vulnerables), cansancio, mareos, taquicardia, hipotensión ortostática, sequedad oral, lacrimación reducida, relajación muscular, incremento del apetito, aceleración del desarrollo de cirrosis en pacientes con hepatitis C, incremento del riesgo de infarto de miocardio en sujetos con predisposición, desarrollo de tolerancia, síntomas de abstinencia al suspender los cuales incluyen inquietud, insomnio, diaforesis y disminución del apetito.	Las indicaciones establecidas para el tratamiento son la espasticidad en la EM, náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia, pérdida de peso y apetito en pacientes con VIH-SIDA y dolor neuropático. No se hace mención de la calidad metodológica de los ensayos ni el riesgo de sesgo.	El tratamiento debe ser supervisado médicamente y puede implicar la prescripción de dronabinol empaquetado en dosis estándar o de preparación individual, del derivado sintético nabilona y del extracto en forma de spray sublingual.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Whiting & col (2015) (56)	Revisión sistemática y meta análisis	Realizar una revisión sistemática de los beneficios y efectos adversos de los cannabinoides.	79 ensayos clínicos (6462 participantes) controlados y no controlados que evaluaron una variedad de cannabinoides contra diversos comparadores activos o placebos.	Variadas	No especificada	<p>Náuseas y vómitos asociados a QT: 28 estudios incluidos (1772 participantes), 23 con alto riesgo de sesgo y 5 con riesgo incierto que encontraron un efecto beneficioso de los cannabinoides en comparación a otros activos y placebo, pero sin significancia estadística en la mayoría. El promedio de pacientes con respuesta completa fue mayor en el grupo de cannabinoides (dronabinol o nabiximols) vs. Placebo (OR, 3.82 [95% CI, 1.55-9.42] en 3 ensayos.</p> <p>Estimulación del apetito en VIH-SIDA: 4 estudios incluidos (255 participantes) con alto riesgo de sesgo, encontraron cierta evidencia que dronabinol se asoció a un mayor incremento de peso vs placebo. La evidencia fue aún más limitada en sugerir un incremento en el apetito, porcentaje de grasa corporal, reducción de las náuseas y mejora del nivel funcional, pero sin significancia estadística.</p> <p>Dolor crónico: Se incluyeron 28 estudios (2454 participantes), de ellos dos con bajo riesgo de sesgo. Las condiciones causantes de dolor fueron: dolor neuropático (central, periférico o no especificado), cáncer, neuropatía diabética, fibromialgia, neuropático asociado a VIH-SIDA, EM, AR y otros. Se encontró una mejoría en las medidas de dolor, pero sin significancia estadística en la mayoría de estudios. El promedio de pacientes que reportó una reducción de al menos el 30% de dolor fue mayor para los cannabinoides vs Placebo (OR, 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]) en 8 ensayos. El único ensayo de cannabis fumado reportó el mayor beneficio (OR, 3.43 [95% CI, 1.03-11.48]). Nabiximols demostró una disminución del dolor neuropático (6 estudios; OR, 1.38 [95% CI, 0.93-2.03]) y asociado a cáncer (2 estudios; OR, 1.41 [95% CI, 0.99-2.00]) sin claras diferencias entre ambas condiciones. También se asoció a una mayor reducción en la valoración del dolor en distintas escalas y a una mayor proporción de pacientes que reportaron una mejora global (OR, 2.08 [95% CI, 1.21 a 3.59]; 6 ensayos) vs Placebo.</p> <p>Espasticidad debido a EM o paraplejia: 11 estudios (2138 participantes) de EM y 3 de paraplejia (142 participantes) evidenciaron mejoras en la espasticidad, pero sin significancia estadística en la mayoría de estudios. No se observaron diferencias según tipo de cannabinoide. 3 ensayos encontraron una mayor mejoría promedio en la espasticidad evaluada mediante escalas</p>	<p>62 estudios reportaron datos acerca de efectos adversos. No se encontraron evidencias de diferencias en la asociación de cannabinoides con la incidencia de cualquier efecto adverso en base al tipo de cannabinoide, diseño de estudio, indicación, comparador y duración del seguimiento.</p> <p>Los cannabinoides se asociaron a un riesgo significativamente mayor de presentar cualquier EA, EA severo, abandono de tratamiento debido a EA y determinados EA (mareos, sequedad oral, euforia, desorientación, somnolencia y confusión). No se evaluaron EA a largo plazo. El OR (IC 95%) de presentar EA con cannabinoides vs placebo fue 3.01 (0.87 -10.43) para dronabinol; 2.41 (1.91 - 3.05) para nabiximols; 3.63 (1.31 - 10.02) para nabilona; 4.84 (2.23 - 10.52) para levonantradol; 4.80 (1.20 - 19.13) para ácido ajulémico; 3.16 (2.03 - 4.93) para cápsulas de THC; 2.00 (0.19 - 20.61) para el spray oral</p>	<p>Se evaluó la calidad metodológica mediante la Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo y la heterogeneidad mediante análisis de efectos aleatorios, la calidad de la evidencia y riesgo de sesgo mediante el sistema GRADE. El 70% de ensayos (55) presentaron alto riesgo de sesgo, 25% (20) riesgo incierto y 5% (4) riesgo bajo siendo las principales fuentes de sesgo la información incompleta, la falta de inclusión de los abandonos al tratamiento dentro del análisis, el reporte selectivo de desenlaces y los métodos inapropiados de cegamiento. Globalmente, se encontró evidencia de calidad moderada que sostiene el uso de cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico y espasticidad, evidencia de baja calidad que sugiere que los cannabinoides se asociaron a mejoras en náuseas y vómitos asociados a la QT, ganancia de peso en la</p>	<p>Se requieren ensayos clínicos aleatorizados adicionales y de mayor robustez para confirmar los efectos de los cannabinoides, especialmente en el aumento de peso en pacientes con VIH-SIDA, depresión, trastornos de sueño, ansiedad, psicosis, glaucoma y Síndrome de Tourette. Ensayos futuros deben adherirse a los estándares CONSORT para el reporte y evitar sesgos, evaluar desenlaces específicos mediante medidas estandarizadas y en puntos de tiempo similares.</p>

					<p>numéricas (diferencia promedio, -0.76 [95% CI, -1.38 a -0.14]).</p> <p>Depresión: 5 estudios evaluaron depresión como medida de desenlace, pero no como indicación principal (4 de dolor crónico y 1 de espasticidad en la EM), de ellos 3 con alto riesgo de sesgo. No se encontró diferencias entre cannabinoides (dronabinol y nabiximols) y placebo en medidas de depresión. Un ensayo clínico de grupos paralelos reportó un efecto negativo de nabiximols vs. Placebo cuando se utilizó una dosis elevada (de 11 a 14 aplicaciones por día) (diferencia promedio desde nivel basal 2.50 [95% CI, 0.38 a 4.62]) y sin diferencias entre placebo y dosis menores.</p> <p>Trastorno de ansiedad: Se incluyó un ensayo pequeño de grupos paralelos y elevado riesgo de sesgo en participantes con trastorno de ansiedad social que encontró una mayor mejoría de la ansiedad mediante una escala análoga visual de estado de ánimo en comparación a placebo (diferencia promedio desde nivel basal de -16.52; P valor = .01) durante una prueba de simulación de habla en público. Otros 4 estudios reportaron un mayor beneficio de los cannabinoides (dronabinol, nabilona, and nabiximols) en ansiedad en pacientes con dolor crónico, pero no como indicación principal.</p> <p>Trastorno de sueño: Dos estudios (54 participantes), uno con elevado riesgo de sesgo halló un mayor beneficio de nabilona vs placebo en el índice de sueño apnea/hipopnea (diferencia promedio desde nivel basal, -19.64; P valor = .02). El otro, de bajo riesgo de sesgo, evaluó nabilona vs amitriptilina en pacientes con fibromialgia encontrando mejoras significativas en el insomnio desde nivel basal (diferencia promedio desde nivel basal, -3.25 [95% CI, -5.26 a -1.24]), pero amitriptilina se asoció a un mejor descanso durante el sueño (diferencia promedio desde nivel basal, 0.48 [95%CI, 0.01 a 0.95]). 19 estudios evaluaron al sueño como desenlace secundario encontraron cierta evidencia de que pueden mejorar el sueño en estos pacientes.</p> <p>Psicosis: 2 ensayos (71 participantes) de alto riesgo de sesgo no encontraron diferencias en desenlaces de salud mental en pacientes tratados con cannabinoides vs amisulpride o placebo.</p> <p>Glaucoma: Un ensayo cruzado de 6 participantes con riesgo poco claro de sesgo no encontró diferencias entre distintos cannabinoides y placebo en las medidas de presión intraocular de pacientes con glaucoma.</p> <p>Trastornos de movimiento debidos a Síndrome de Tourette: 2 ensayos clínicos (36 participantes) sugieren que las cápsulas de THC pueden asociarse a una mejora significativa de la severidad de los tics en pacientes con Síndrome de Tourette.</p>	<p>de THC; 4.52 (2.13 - 9.59) para las cápsulas de THC/CBD y el OR global fue de 3.03 (2.42 - 3.80). El OR de presentar cualquier efecto adverso fue de 3.03 (2.42 - 3.80), efectos severos 1.41 (1.04 - 1.92) y abstinencia 2.94 (2.18 - 3.96) respectivamente.</p>	<p>infección por VIH, trastornos de sueño y Síndrome de Tourette. De todos los ensayos incluidos sólo dos evaluaron el uso de cannabis herbal, pero no se encontró evidencia de que los efectos de este difieran de los de otros cannabinoides.</p>
--	--	--	--	--	---	--	---

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Kumar, Chamber s & Pertwee (2001) (20)	Revisión narrativa	Describir las aplicacione s clínicas de cannabis medicinal	No especificado	THC, nabilona, dronabinol	Variable (THC 5 a 20 mg, nabilona 4 a 8 mg)	THC se asoció a mejoras significativas de la espasticidad en dosis de 5 a 15 mg y disminución del dolor en general con 5 a 20 mg. Otras condiciones con respuesta a THC fueron el dolor de miembro fantasma y cefalea. Se plantea un posible uso para la estimulación del apetito, epilepsia, asma y glaucoma.	Fueron los más comunes los mareos, disforia, letargo, hipotensión, palpitaciones y efectos psicotrópicos en general.	No se hace mención de la calidad metodológica de los ensayos ni el riesgo de sesgo.	Se requiere resolver un aspecto importante en relación a la obtención de mejores formulaciones y formas de administración antes de que los cannabinoides puedan incorporarse ampliamente en la práctica clínica. Se requieren más ensayos clínicos aleatorizados con rigurosidad científica y medidas estandarizadas y adecuadas. Se necesita mayor investigación acerca del desarrollo de estrategias para separar los efectos benéficos de los efectos perjudiciales.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Leung (2011)(21)	Revisión narrativa	Actualizar el conocimiento actual y la evidencia del uso de cannabis y sus derivados con fines medicinales .	25 ensayos de cualquier tipo y reportes de caso	Cannabis, TCH, dronabinol, nabilona, nabiximols	No especificada , duración variable	Cannabis demostró de 50 a 100% de remisión en síntomas de Síndrome de Tourette en reportes de casos, mejoras significativas en el dolor en la neuropatía sensorial del VIH (Nivel de recomendación A), disminución de la presión intraocular en el glaucoma (Nivel de recomendación B) y disminución de la espasticidad en la EM (Nivel Recomendación A). THC se asoció una reducción significativa de síntomas de Síndrome de Tourette (Nivel de recomendación A), espasticidad asociada a EM (Nivel de recomendación A). Dronabinol demostró efectos contradictorios en cuanto a mejoras en la enfermedad de Alzheimer (Nivel de recomendación C y B), pero mejoras significativas en el apetito, náuseas y estado de ánimo en pacientes con anorexia y pérdida de peso en el VIH-SIDA (nivel de recomendación A). Nabilona se asoció significativamente a reducción de la espasticidad en injuria espinal y dolor asociado a fibromialgia. Nabiximols se asoció significativamente a una reducción del dolor por fibromialgia, dolor neuropático periférico, síntomas neurogénicos intratables y dolor central y disfunción vesical en la EM (todos ellos con nivel de recomendación).	Incremento de la frecuencia cardíaca y fluctuaciones de la presión arterial, euforia, ansiedad, enlentecimiento psicomotor, deterioro cognitivo y de la memoria, disminución de la función pulmonar con uso crónico, enfermedades obstructivas de la vía aérea, infecciones pulmonares, predisposición a cáncer pulmonar, arritmias cardíacas, insuficiencia coronaria, incremento del riesgo de infarto de miocardio, bajo peso al nacer, psicosis y desarrollo de dependencia y abuso.	No se hace mención de la calidad metodológica de los ensayos ni el riesgo de sesgo.	Delimitar y definir aspectos importantes como la estandarización de la dosis, control de calidad, efectos adversos y prevención de la adicción.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Murnion (2015) (19)	Revisión narrativa	Describir los usos terapéuticos de cannabis.	No especificado	Cannabis (herbal), nabilona, dronabinol, canabidiol, extracto oral de cannabis.	No especificada	La evidencia sostiene el uso de extracto oral de cannabis para mejora subjetiva de la espasticidad y reducción del dolor central en la EM; THC y nabiximols probablemente son efectivos. La eficacia de cannabis fumado para estas condiciones no es del todo clara. En la pérdida de peso asociada a VIH dronabinol tiene un efecto modesto. En la neuropatía VIH el cannabis fumado reduce el dolor. La evidencia de uso de cannabinoides en otros tipos de dolor no es concluyente y no son recomendados en dolor no relacionado a cáncer. El US National Cancer Institute ha reportado evidencia del uso de nabiximols, nabilona y cannabis en dolor asociado a cáncer y en Europa la nabilona y dronabinol están aprobados para los vómitos relacionados a cáncer. En epilepsia los resultados son mixtos, aunque canabidiol (Epidiolex) ha demostrado beneficio en el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento en población pediátrica. Otras indicaciones planteadas y aún en investigación son los trastornos neurodegenerativos incluyendo la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson e hipoxia-isquemia neonatal.	Efectos psicoactivos: ansiedad, disforia, euforia, alucinaciones, paranoia, deterioro agudo de la memoria, disminución del desempeño cognitivo. Se ha reportado un incremento de riesgo de accidentes automovilísticos y cáncer orofaríngeo e incremento de enfermedades de la vía aérea con cannabis fumado, dependencia, incremento del riesgo de esquizofrenia y deterioro cognitivo. Las discontinuaciones al tratamiento en ensayos clínicos son principalmente por eventos psiquiátricos por lo general a dosis mayores de THC y menores de canabidiol.	No se hace mención de la calidad metodológica de los ensayos ni el riesgo de sesgo. La evidencia sostiene el uso de cannabis medicinal en un número reducido de condiciones, pero existe presión significativa de la comunidad para su uso en otras condiciones. Los beneficios terapéuticos son ejercidos por una mezcla de compuestos en el cannabis herbal más que por algún cannabinoide aislado. En general, el cannabis medicinal fumado no es recomendado. La administración por vaporización o ingestión es posiblemente más segura, pero la dosis sigue siendo poco exacta y la biodisponibilidad variable.	Se deben considerar aspectos como la desviación de cannabis medicinal, la iniciación temprana de su uso en adolescentes y el riesgo de sobredosis accidental en niños. Debe realizarse una valoración del riesgo beneficio en la decisión de prescribir; en enfermedad terminal o epilepsia refractaria, el uso de productos o vías de administración que en otras circunstancias podrían ser inaceptables puede ser una opción.

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Robson (2013) (57)	Revisión narrativa	Revisar la investigación clínica que evalúa el potencial uso de cannabinoides en determinadas indicaciones.	NA	Variados	NA	<p>Medicinas que contienen THC:</p> <p>EM: Los hallazgos sobre la efectividad son mixtos ya que existen beneficios en desenlaces secundarios pero no en el primario y las medidas no son del todo válidas. El mayor beneficio se encontró en espasticidad, dolor, sueño y movilidad, pero no en irritabilidad, depresión, cansancio, temblor o pérdida de energía. Los beneficios podrían mantenerse en tratamientos de hasta por 12 meses sin comprometer la seguridad. Otros beneficios fueron la mejora en la rigidez muscular, dolor corporal, espasmos musculares y calidad de sueño. Varios ensayos clínicos han mostrado ventajas significativas de Nabiximols vs placebo en la reducción de la espasticidad, dolor crónico, espasmos musculares, problemas vesicales y calidad de sueño en pacientes refractarios los cuales se mantuvieron en el tratamiento a largo plazo con tolerancia adecuada en general. Se encontró un beneficio altamente significativo ($p = 0.0002$) en puntuaciones de espasticidad con nabiximols junto a reducciones significativas en la frecuencia de espasmos, alteraciones del sueño e impresión de cambio global.</p> <p>Síndrome de Tourette: La evidencia actual no es concluyente.</p> <p>Alteraciones en el sueño: Nabiximols se asoció a una mejora en el sueño en enfermedades crónicas posiblemente por el alivio sintomático nocturno.</p> <p>Dolor crónico: Nabiximols ha demostrado superioridad vs placebo en puntuaciones de dolor ($p = 0.005$) y mejora del sueño ($p = 0.003$) en pacientes con dolor neuropático central refractario. Otros ensayos han encontrado resultados contradictorios, pero en general la mayoría han encontrado efectos beneficiosos en diferentes desenlaces a un nivel significativo la intensidad del dolor ($p = 0.004$) y otros desenlaces relacionados. Se hallaron beneficios de CBD en cuanto mejoras significativas en el dolor durante el reposo y movimiento y en la calidad del sueño en pacientes con AR al igual que en la actividad de la enfermedad con lo cual se plantea que pueda modificar la enfermedad.</p>	Efectos secundarios en general y de mayor frecuencia fueron los mareos y vértigos, fatiga, euforia, anomalías en el pensamiento y sedación de intensidad leve a moderada.		No especificadas.

						<p>Náuseas y vómitos: Un gran número de estudios entre 1970 y 1980 confirmaron su efectividad en el alivio del vómito inducido por quimioterapia, aunque no son agentes de primera línea y son generalmente reservados para pacientes con náuseas y vómitos refractarios.</p> <p>Estimulación del apetito: Un ensayo clínico de 139 pacientes con SIDA encontró que una dosis de 5 mg de THC mejoró significativamente el apetito ($p < 0.015$) y náuseas ($p = 0.05$) vs placebo.</p> <p>Cannabidiol:</p> <p>Psicosis: El uso de CBD en esquizofrenia ha dado resultados mixtos en reportes de casos pero un ensayo clínico aleatorizado de 42 pacientes de CBD vs amisulpride encontró mejora significativa en los síntomas psicóticos con ventajas significativas de CBD en relación al perfil de efectos secundarios.</p> <p>Epilepsia: Se ha encontrado propiedades anticonvulsivantes significativas de varios cannabinoides, especialmente CBD. 3 de 4 ensayos clínicos controlados de 48 pacientes encontraron que el uso de CBD como adyuvante a la terapia anticonvulsivante produjo una reducción de las convulsiones.</p>			
--	--	--	--	--	--	---	--	--	--

Autor	Tipo de estudio/ publicación	Objetivo	N° pacientes/ estudios	Tipo de cannabinoide	Dosis	Resultado	Efectos adversos	Comentario	Recomendación
Strasser & col (2006) (58)	Ensayo clínico	Comparar los efectos del extracto de cannabis, THC y placebo en el apetito y calidad de vida en pacientes con caquexia asociada a cáncer.	243 (completaron 164)	Extracto de cannabis y THC	Extracto de cannabis (cápsulas de gelatina conteniendo (2.5mgTHC and 1mgCB D) y THC solo (2.5 mg).	243 participantes aleatorizados. De los 164 que completaron tratamiento, 66 recibieron extracto de cannabis, 65 THC y 33 placebos. El análisis de intención a tratar no encontró diferencias significativas en los tres grupos en relación al apetito, calidad de vida o toxicidad. El incremento de apetito fue reportado por el 73%, 58%, y 69% de pacientes que recibieron extracto de cannabis, THC o placebo respectivamente. Un equipo independiente de revisión recomendó la finalización del reclutamiento debido a insuficientes diferencias entre los grupos de estudio.	Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, fatiga, dolor, anemia, mareos, disnea, diarrea y constipación. La mayoría de efectos secundarios fueron leves a moderados en intensidad. Los efectos adversos severos fueron disnea, progresión tumoral, vómitos, empeoramiento de la salud, muerte, dolor, fiebre, diarrea y excitación; en 13 casos se requirió hospitalización.	El extracto de cannabis fue bien tolerado por pacientes con caquexia asociada a cáncer. No se encontraron diferencias en el nivel de apetito y calidad de vida entre el extracto de cannabis, TCH y placebo en las dosis investigadas.	No especificadas.