

Republished with permission of Weston Medical Publishing, LLC. Sunil K. Aggarwal; Gregory T. Carter; Mark D. Sullivan; Craig ZumBrunnen; Richard Morrill; Jonathan D. Mayer. Medicinal use of cannabis in the United States: Historical perspectives, current trends, and future directions. *Journal of Opioid Management*: May/June 2009, Vol. 5, No. 3, pp. 153–168. Permission conveyed through Copyright Clearance Center. Inc.

Weston Medical Publishing, LLC and the authors are not responsible for the translation of this content.

Weston Medical Publishing, LLC y los autores no son responsables por la traducción de este contenido.

## Uso medicinal de cannabis en los Estados Unidos: Perspectivas históricas, tendencias actuales y direcciones futuras

Sunil K. Aggarwal, PhD

Gregory T. Carter, MD, MS

Mark D. Sullivan, MD, PhD

Craig ZumBrunnen, PhD

Richard Morrill, PhD

Jonathan D. Mayer, PhD

### RESUMEN

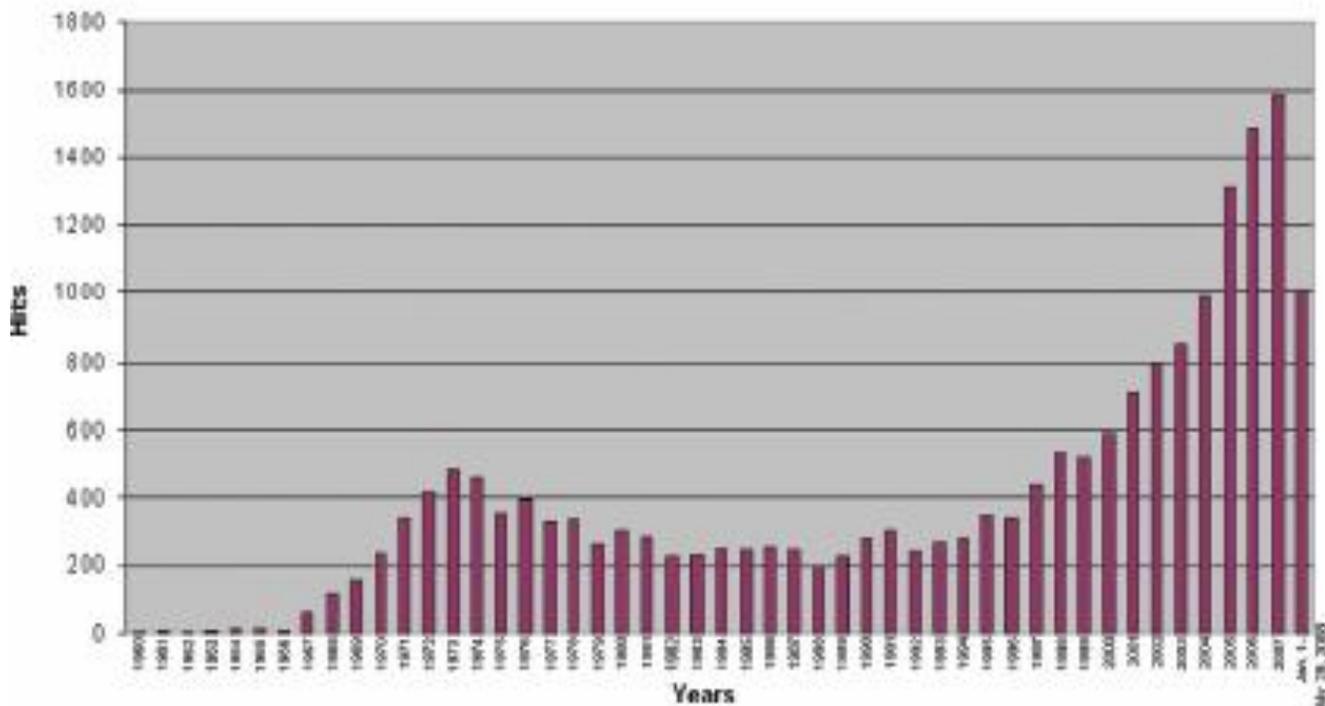
*El cannabis (marihuana) ha sido empleado para fines medicinales durante miles de años, y se dice que fueron los chinos los primeros en notarlo, aproximadamente en el año 2,737 A.C. El cannabis medicinal llegó a los EE.UU. mucho después, cargado con una historia notablemente accidentada, si bien colorida. Pese a un intenso consumo inicial, tras el advenimiento de los opiáceos y la aspirina, el consumo medicinal del cannabis se desvaneció. El cannabis fue criminalizado en los Estados Unidos en 1937, en contra de las recomendaciones remitidas por la Asociación Médica Estadounidense al Congreso, según figura en sus anales. Durante las últimas décadas se ha producido un renovado interés en el cannabis medicinal, y tanto los Institutos Nacionales de Salud, como el Instituto de Medicina y el Colegio Médico de los Estados Unidos, han emitido declaraciones de apoyo para llevar a cabo una mayor investigación y desarrollo al respecto. El recientemente descubierto sistema endocanabinoide ha incrementado en gran medida nuestra comprensión de las acciones del cannabis exógeno. Los endocanabinoides parecen controlar el dolor, el tono muscular, el estado de ánimo, el apetito y la inflamación, entre otros efectos. El cannabis contiene más de 100 cannabinoides diferentes y tiene la capacidad de actuar como analgésico a través de la neuro-modulación en mecanismos de vías ascendentes y descendentes del dolor, de neuro-protección y anti-inflamatorios. Este artículo analiza la investigación actual y emergente sobre los mecanismos fisiológicos de los cannabinoides y sus aplicaciones para el manejo del dolor crónico, la espasticidad muscular, la caquexia y otras condiciones debilitantes.*

*Términos clave: cannabinoides, cannabis, marihuana, dolor crónico, opioides, opiáceos, medicina botánica.*

### INTRODUCCIÓN: UNA VISIÓN GENERAL DE LA MEDICINA CANÁBICA EN LOS ESTADOS UNIDOS

Aunque interrumpido por una prohibición a partir de 1937 referida a *Cannabis Sativa L.*, el emergente campo de la medicina de los cannabinoides está creciendo en los Estados Unidos (ver Ilustración 1), en la medida en que un cada vez mayor número de prestadores de servicios de salud se enteran de la importancia del sistema cannabinoide endógeno<sup>1-3</sup>, y los amplios márgenes de seguridad<sup>4</sup> y de eficacia clínica<sup>5-8</sup> de las drogas cannábicas. Las medicinas cannábicas están disponibles tanto en formas puramente botánicas como en variedades puramente químicas, y son útiles para el manejo del dolor y otras condiciones de la población crítica y crónicamente enferma<sup>9</sup>. Este artículo brinda una perspectiva actual e histórica del uso de terapias cannábicas en los Estados Unidos.

Medline-Indexed Publications, Search Terms: "cannabis OR cananbinoid  
OR cannabinoids", Jan. 1, 1960-July 29, 2008



**Ilustración 1. Están aumentando las publicaciones que figuran en la base de datos *Medline* sobre cannabis y cannabinoides. Se estima que existen actualmente más de 15,000 artículos en las secciones de química y farmacología del cannabis y los cannabinoides, y más de 2,000 artículos sobre los endocannabinoides en la literatura científica.<sup>1</sup>**

La siguiente es una breve visión general de las diversas medicinas cannábicas actualmente utilizadas en el sector de servicios de salud en los Estados Unidos. Éstas corresponden a tres categorías: productos farmacéuticos de moléculas simples, extractos líquidos basados en el cannabis, y productos botánicos concentrados fitocannábicos – los cuales son el núcleo del presente artículo (Ilustración 2). La primera categoría incluye productos farmacéuticos sintéticos o semi-sintéticos de molécula simple aprobados por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU. y disponibles con prescripción médica. Actualmente, estos productos son el dronabinol, una droga que figura en la Lista III, y la nabilona, una droga comprendida en la Lista II. Aunque ambas son también empleadas para fines distintos a los recomendados por los médicos, el dronabinol, que es un isómero (-)trans- $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol (THC) que se encuentra en el cannabis en su forma natural, ha sido aprobado para dos usos desde 1985 y 1992, respectivamente: el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales y al tratamiento de la anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA<sup>10,11</sup>. La nabilona, una molécula sintética de forma similar al THC, también ha sido aprobada desde 1985 para ser empleada en el tratamiento de las náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer<sup>12,13</sup>.

La segunda categoría de medicinas cannábicas que están siendo usadas en los Estados Unidos incluyen una línea de extractos medicinales basados en el cannabis, desarrollados por diversas compañías. La industria líder es *GW Pharmaceuticals*, compañía bio-farmacéutica con sede en el Reino Unido, cuyo principal producto es actualmente objeto de ensayos clínicos de Fase IIb en múltiples lugares en los Estados Unidos y aprobados por la FDA para el tratamiento del dolor causado por el cáncer que es refractario a los opiáceos<sup>14</sup> y ha recibido aprobación previa para ensayos clínicos de Fase III en los Estados Unidos. Esta droga obtenida de extractos botánicos, conocida con el nombre genérico de nabiximoles, ya ha obtenido aprobación en Canadá para ser

empleada en el tratamiento del dolor neuropático central en la esclerosis múltiple (en 2005) y en el tratamiento del dolor intratable asociado al cáncer (en 2007)<sup>15</sup>. También está disponible en un régimen de programas compasivos para pacientes identificados en el Reino Unido y Cataluña<sup>16,17</sup>, en un esquema que permite a un médico prescribir una droga no autorizada para un “paciente identificado” particular, y ha sido exportada a 22 países hasta la fecha. Esta preparación natural de un producto fito-cannábico, elaborado con autorización del gobierno británico, se obtiene al formular un extracto solvente orgánico frío (CO<sub>2</sub>(l)) de dos cepas de *Cannabis Sativa* herbal –cultivadas y molidas en un laboratorio interno ubicado en instalaciones secretas en la campiña del sur de Inglaterra– bajo la forma de un atomizador que se aplica en la mucosa bucal.



**Ilustración 2. Cuatro medicamentos cannabinoides que se encuentran actualmente en uso legal en pacientes estadounidenses.**

La tercera categoría de medicinas cannábicas que actualmente están siendo empleadas en los Estados Unidos incluyen la propia planta medicinal de *Cannabis Sativa L.* y que figura en la Lista I, la cual, aunque actualmente no está disponible bajo prescripción general en los Estados Unidos, está en uso en el contexto de dos ensayos clínicos activos y controlados<sup>18,19</sup>, 33 ensayos clínicos controlados ya realizados<sup>20-52</sup>, y un estudio clínico de investigación en curso, aunque esencialmente liquidado, de tres décadas de duración<sup>53,54</sup>. A los pocos pacientes inscritos en estudios clínicos de cannabis en los Estados Unidos se les receta una cepa o mezcla de cannabis cultivado bajo contrato en la granja de investigación federal en la Universidad de Mississippi en Oxford. El químico a cargo de la granja (quien se entrevistó con el autor SKA en la Reunión de la Sociedad Internacional de Investigación en Cannabinoides de 2005) ostenta la patente de una formulación de supositorio rectal de dronabinol. Desde entonces, esta droga ha sido producida por síntesis total, pero recientemente ésta y otras formulaciones de cannabinoides fueron aprobadas para la extracción comercial como productos naturales directamente del suministro botánico de cannabinoides cultivado en Oxford, Mississippi<sup>55</sup>. Desde que empezó el cultivo, el producto herbal de cannabis federal no ha estado accesible para fines generales médicos y, desde 1970, las agencias federales han mantenido la postura ideológica intransigente de que el cannabis, peyorativamente llamado “mari(h/j)uana” durante inicios del siglo XIX, “no tiene actualmente un uso médico aceptado como tratamiento en los Estados Unidos”<sup>56</sup>.

Dado que el enfoque de este artículo reside en los productos cannabinoides botánicos, esta visión general de medicinas cannábicas en uso en los Estados Unidos sería incompleta sin una breve visión general de la base de evidencia clínica para dicho uso. La era contemporánea de investigaciones clínicas sobre medicinas botánicas de cannabinoides en los Estados Unidos empezó en mayo de 1998, cuando se reclutó el primer participante en el primer estudio clínico aprobado por la FDA del consumo de cannabis en una población de pacientes a lo largo de 15 años<sup>30,57</sup>. En términos generales, los 33 ensayos clínicos controlados con cannabis que se han concluido y publicado en los Estados Unidos han estudiado su seguridad, vías de administración, y consumo en comparación con placebos, drogas estándar y, en algunos casos, dronabinol, respecto a: estimulación del apetito en voluntarios saludables, tratamiento de neuropatías relacionadas al VIH y otros tipos de dolor crónico y neuropático, tanto patológico como experimentalmente inducido, espasticidad en casos de esclerosis múltiple, pérdida de peso en síndromes de emaciación, presión intraocular en glaucoma, disnea en casos de asma tanto patológica como experimentalmente inducida, y emesis tanto causada por quimioterapia para tratar el cáncer como experimentalmente inducida. Sólo ha habido un estudio clínico de exploración a largo plazo con financiamiento federal sobre el cannabis, el cual era administrado conjuntamente por el Instituto Nacional sobre Abuso de Drogas (NIDA) y la FDA. Técnicamente éste es un estudio meramente nominal en tanto nunca se ha reunido o difundido sistemáticamente datos de respuesta clínica en la cohorte de pacientes. El estudio ha estado operativo durante más de tres décadas sin seguimiento documentado alguno, aparte de una evaluación integral de salud independiente de cuatro de los entonces siete pacientes inscritos en 2001, la cual no mostraba efecto adverso alguno relacionado a su consumo crónico de cannabis medicinal<sup>54</sup>. Debido al abandono del programa por algunos pacientes, en total, actualmente el programa cuenta sólo con estos cuatro pacientes crónicamente enfermos matriculados (con tres de quienes el autor SKA se ha reunido). El programa fue abruptamente cerrado a nuevas inscripciones en 1992, con la explicación del Servicio de Salud Pública de los EE.UU. de que estaba socavando las percepciones públicas negativas sobre el cannabis, necesarias para mantener su ilegalidad para la población en general<sup>58</sup>.

Recientemente, en la bibliografía contrastada con colegas profesionales se han publicado cuatro análisis practicados de estudios clínicos humanos modernos con cannabis y cannabinoides en los Estados Unidos y en otros países<sup>5-8</sup>. El estudio realizado por Musty *et al.*<sup>8</sup>, “Efectos del cannabis fumado y del  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre náusea y emesis después de quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos estatales”, analizaba siete ensayos clínicos auspiciados por departamentos de salud de los estados, con información de un total de 748 pacientes que recibieron cannabis para fumar y 345 pacientes que recibieron THC por vía oral para el tratamiento de náusea y vómito después de recibir quimioterapia para tratar el cáncer en Tennessee (1983), Michigan (1982), Georgia (1983), Nuevo México (1983 y 1984), California (1989) y Nueva York (1990). Para evaluar la evidencia de estos ensayos médicos, los autores realizaron sistemáticamente un meta-análisis de los estudios individuales, para evaluar los posibles efectos benéficos. Estos ensayos fueron aleatorizados, aunque no resulta claro si se trataba verdaderamente de estudios con ciego. Los autores descubrieron que un 70-100 por ciento de los pacientes que recibieron cannabis para fumar experimentaron alivio de las náuseas y vómitos, mientras que quienes utilizaron THC por vía oral experimentaron alivio en un 76-88 por ciento de los casos. Juzgadas incluso a la luz de criterios médicos modernos basados en evidencias, las pruebas son plenamente convincentes de que el cannabis sí proporciona alivio contra la náusea y los vómitos en este contexto clínico.

El estudio de Bagshaw *et al.*<sup>7</sup>, “Eficiencia médica de los cannabinoides y la marihuana: Un análisis exhaustivo de la bibliografía”, analizaba 80 estudios humanos de cannabis y cannabinoides, incluyendo 10 informes de casos, e identificaba una preponderancia de evidencia en apoyo de su consumo en el tratamiento de náusea refractaria, dolor refractario y pérdida de apetito. A partir de este análisis o siquiera de una revisión de una muestra de los estudios originales, no es posible afirmar exactamente el rigor, el carácter aleatorio o las características para garantizar el anonimato de los estudios individuales. Los reportes de casos sólo pueden ser considerados como evidencia anecdótica. No obstante, este análisis bibliográfico cumple cabalmente con describir los aspectos farmacológicos, terapéuticos, efectos adversos e implicaciones para la sociedad del consumo medicinal del cannabis dentro del contexto de los datos disponibles en estos ensayos y reportes de casos. De este resumen, se puede colegir que la seguridad es una conclusión clave. Los efectos más prominentes

del cannabis están mediados por receptores en el cerebro, y una intoxicación aguda se caracteriza por la euforia, una interrupción pasajera de la memoria de corto plazo, y estimulación de los sentidos. La verdadera intoxicación no es un efecto comúnmente apreciado en ensayos clínicos dado que las dosis son estrictamente controladas. Por ello, rara vez se reportan efectos colaterales rotundamente adversos como despersonalización, ataques de pánico y un incremento del ritmo cardíaco. Más aún: ninguno de estos estudios señalaba síntomas significativos de abstinencia. Por ende, se puede concluir, sobre la base de estos estudios, que el cannabis muestra eficacia clínica para el tratamiento de la náusea, dolor y pérdida de apetito (caquexia) refractarios.

El estudio de Ben Amar<sup>6</sup>, “Cannabinoides en medicina: Un análisis de su potencial terapéutico”, identificaba 72 estudios controlados sobre los efectos terapéuticos del cannabis y los cannabinoides. En esta revisión, se realizó un meta-análisis a través de *Medline* y *PubMed* hasta el 1 de julio de 2005. Los términos clave empleados fueron: cannabis, marijuana, marihuana, hachís, *hashish*, hash, cannabinoides, tetrahidrocannabinol, THC, dronabinol, nabilona, levonantradol, aleatorizado, doble-ciego, ciego, controlado mediante la administración de placebo, y humano. La investigación incluía también informes y análisis publicados en inglés, francés y español. Para la selección final, los autores sólo incluyeron ensayos clínicos adecuadamente controlados. Los estudios abiertos fueron excluidos. Se identificaron 72 estudios controlados que evaluaban los efectos terapéuticos del cannabis y los cannabinoides. Para cada ensayo clínico se describieron el país donde se realizó el proyecto, el número de pacientes evaluados, el tipo de estudio y las comparaciones realizadas, los productos y las dosis empleadas, su eficacia, y sus efectos adversos. Los autores concluían que, sobre la base de los estudios analizados, los cannabinoides presentan un potencial terapéutico “interesante” como antieméticos, estimulantes del apetito en enfermedades consuntivas (cáncer y SIDA), analgésicos, y en el tratamiento de esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, síndrome de Tourette, epilepsia y glaucoma.

El trabajo de Rocha *et al.*<sup>5</sup>, “Uso terapéutico de *Cannabis Sativa* en náusea y vómitos inducidos por la quimioterapia en pacientes con cáncer: Análisis y meta-análisis sistemáticos”, identificaba 30 ensayos clínicos aleatorizados y controlados que evaluaban la eficacia antiemética de los cannabinoides en comparación con drogas convencionales y placebos. Un meta-análisis estilo Cochrane de 18 estudios, incluyendo 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban el cannabis con antieméticos estándar para el tratamiento de la náusea y los vómitos en pacientes con cáncer que recibían quimioterapia, revelaron una preferencia estadísticamente significativa por el cannabis o sus componentes versus una droga de control, siendo ésta última un placebo o una droga antiemética como la proclorperazina, domperidona o alizaprida (n = 1138; RR = 0.33; CI = 0.24-0.44; p < 0.00001; NNT = 1.8).

Aunque las revisiones y meta-análisis ya mencionados se nutren tanto de investigaciones realizadas en los EE.UU. como en otros países, los ensayos clínicos actuales y anteriores sobre cannabis –no cannabinoides– ocurridos específicamente en los Estados Unidos merecen ciertas consideraciones debido a razones históricas y políticas. Siete ensayos clínicos de cannabis aleatorizados y controlados mediante la administración de placebo o dronabinol, realizados entre 2005 y 2008 en poblaciones de pacientes en los Estados Unidos –publicados después de la fecha límite de la revisión realizada por Ben Amar<sup>6</sup>– y que investigaban indicaciones tales como neuropatías dolorosas relacionadas al VIH y a otras causas, espasticidad en esclerosis múltiple, y estimulación del apetito en pacientes con VIH, han mostrado consistentemente mejoras estadísticamente significativas en alivio al dolor, espasticidad y apetito en los grupos que consumen cannabis, en relación a los grupos de control<sup>20-23,25-27</sup>. De hecho, casi todos los 33 ensayos clínicos controlados que han sido publicados y que se han realizado con cannabis en los Estados Unidos, han mostrado beneficios significativos y medibles en sujetos que reciben el tratamiento, aunque es importante señalar que hay un potencial de sesgo hacia la publicación de resultados positivos. Cuatro resultados negativos notables figuran en el estudio aleatorizado y controlado con placebo realizado por Chang *et al.*<sup>42</sup>, con la participación de ocho pacientes que recibían quimioterapia para el cáncer, quienes reportaron que fumar cannabis o consumir THC por vía oral no tenía un efecto antiemético en comparación con el placebo; el estudio auspiciado por el departamento de salud del estado de California<sup>34</sup> en el cual el cannabis para fumar administrado a 98 pacientes resultó inferior al THC administrado oralmente a 2,000 pacientes para tratar la náusea y vómitos asociados con la quimioterapia para el cáncer; el ensayo aleatorizado controlado con la administración de placebo realizado por Greenberg *et al.*<sup>32</sup> con 10 pacientes con esclerosis espástica múltiple y 10 sujetos de control sanos, que mostró una sensación subjetiva de mejora clínica en algunos pacientes, pero

empeoramiento de los impedimentos relacionados con la postura y equilibrio en el grupo de pacientes; y el estudio de administración de cannabis controlado mediante placebo, realizado por Hill *et al.*<sup>48</sup> para un experimento sobre tratamiento del dolor inducido por corrientes eléctricas en 26 voluntarios varones sanos, seis de quienes recibieron placebo y 20 que recibieron cannabis, quienes mostraron una menor tolerancia al dolor y una mayor sensibilidad al dolor en el grupo que consumía cannabis.

Al evaluar la bibliografía anterior en bloque, las limitaciones primordiales consisten en el tamaño relativamente pequeño de muchos de los ensayos, así como en la posibilidad de establecer si los estudios iniciales fueron realizados con ciego. De hecho, en la medida en que los efectos clínicos de los cannabinoides son usualmente bastante aparentes, un verdadero ocultamiento resultaría difícil bajo cualquier circunstancia. Más aún: dada la variabilidad de las metodologías entre los estudios, no es posible combinar todos los datos y tratar de realizar un análisis estadístico válido comparando el cannabis con un placebo. Pese a estas limitaciones, en nuestra opinión, la mayoría de los ensayos clínicos realizados con cannabis en los Estados Unidos brindan evidencia empírica en apoyo de eficacia médica del cannabis.

## **IMPUGNANDO EL CANNABIS COMO MEDICINA**

En realidad, la creciente prominencia de los productos botánicos ricos en fito-cannabinoides consiste en un redescubrimiento y no en una práctica médica novedosa, dado que el uso medicinal de flores secas de cannabis tiene una larga historia desde la antigüedad a través de las culturas. Las referencias documentadas más antiguas que se conocen hoy son las de la farmacopea china del Emperador Shen-Nung, cuya tradición oral data de 2737 A.C., pero fueron escritas durante el siglo I D.C.<sup>59,60</sup>. El consumo médico de cannabis en el período moderno era común en los Estados Unidos desde mediados de la década de 1850 hasta inicios de la década de 1940, debido a su introducción en la medicina occidental como “Cáñamo Indio” por el co-fundador y catedrático de la Universidad de Medicina de Calcuta, Dr. W.B. O’Shaughnessy (1809-1889), en un artículo que sentó precedente al ser publicado en una revista en 1839<sup>61</sup>.

Hoy, casi ciento setenta y cinco años después, la ciencia médica referida a los productos botánicos cannábicos ha logrado grandes avances, debido en buena medida al esclarecimiento de la estructura y funcionamiento *in vivo* de los neurotransmisores endocannabinoides. El sistema cannabinoide ayuda a regular la función de los principales sistemas del organismo, convirtiéndolo en una parte integral del sistema modulador homeostático central –la red de controles y contrapesos a través de señales moleculares– que mantiene al cuerpo humano en un nivel saludable de temperatura de “98.6” grados Fahrenheit, tal como queda ilustrado por el título del tema para la edición de mayo de 2008<sup>2</sup> de la Revista de Neuroendocrinología: “Aquí, allá y en todas partes: El sistema endocannabinoide”. El descubrimiento y esclarecimiento del sistema endógeno de señales cannabinoides, con receptores cannabinoides de amplia difusión y ligandos en el cerebro humano y tejidos periféricos, y su conocida participación en fisiología humana normal, específicamente en la regulación del movimiento, dolor, apetito, memoria, inmunidad, estado de ánimo, presión sanguínea, densidad ósea, reproducción e inflamación, entre otras acciones, ha llevado a avances en nuestro entendimiento de las medicinas botánicas de cannabinoides, del nivel del folklore al de ciencia válida<sup>3,53</sup>.

Los cannabinoides, que clásicamente son terpenofenólicos de carbono 21, de los cuales el cannabis contiene 108<sup>1</sup> junto con otros componentes bioactivos, tienen muchas propiedades farmacológicas diferenciadas, incluyendo cualidades analgésicas, antieméticas, antiespasmódicas, antioxidantes, neuroprotectoras, antidepresivas, ansiolíticas y anti-inflamatorias, así como la capacidad de modulación de las células gliales y la regulación del crecimiento de tumores. Su aplicación para el manejo del dolor es especialmente promisoria en la medida en que los cannabinoides inhiben el dolor en “virtualmente cada paradigma experimental de dolor” en las regiones supraespal, espinal y periférica<sup>62</sup>, y no conlleva riesgo de sobredosis letal accidental.

Sin embargo, estas propiedades son sub-utilizadas por los médicos y escasamente reconocidas por las entidades regulatorias en la medida en que existe actualmente una gran brecha translacional en el campo de la medicina cannábica entre el conocimiento científico producido por la investigación y la práctica de la medicina centrada en el paciente. Esta brecha translacional es un legado del ocultamiento y la tergiversación históricos y

actuales de los datos científicos, perpetrados por los opositores del cannabis medicinal. Aunque en todos los sondeos de opinión pública se ha identificado un difundido y consistente respaldo a permitir acceso a los pacientes al consumo de cannabis medicinal, la base de conocimiento de los médicos respecto a esta medicina está rezagada con relación a la acogida del público para su uso. En nuestra opinión, existe significativa evidencia que indica que la principal razón para esta brecha translacional se debe a la falta de conocimiento por parte de los profesionales médicos. Ello sigue perpetuándose a través de profesionales que intencionalmente falsean la base científica de las medicinas cannábicas y omiten la educación sobre cannabinoides en las facultades de medicina, las prácticas de residencia médica, y la formación de postgrado y de actualización médica, en general.

Se mantiene una casi total ausencia de educación sobre medicina canábica en casi todos los niveles de formación médica. Tal es ciertamente el caso en nuestra institución, la Universidad de Washington. Ello ocurre a pesar de que el Instituto de Medicina, tras analizar bibliografía científica pertinente, incluyendo docenas de estudios que documentaban el valor terapéutico del cannabis, concluyó que la “náusea, pérdida de apetito, dolor y ansiedad son todos ellos males debilitantes, y todos pueden ser mitigados por el cannabis”<sup>63</sup>. Más aún: el acceso legal para fines médicos específicos sigue siendo respaldado por numerosas organizaciones médicas nacionales y estatales, incluyendo el Colegio de Médicos de los Estados Unidos, el cual ha sido históricamente bastante conservador. Otros importantes actores en esta lista incluyen la Academia Estadounidense de Médicos de Familia, la Asamblea de la Asociación Psiquiátrica de los Estados Unidos, la Academia Estadounidense de Psiquiatría de la Adicción, la Asociación Médica del Estado de Washington, la Asociación Médica de California, la Sociedad Médica del Estado de Nueva York, la Sociedad Médica de Rhode Island, la Academia Estadounidense de Medicina del VIH, la Asociación de Medicina del VIH, la Asociación Médica Canadiense, la Asociación Médica Británica, y la Sociedad de Leucemia y Linfoma, entre otras<sup>64,65</sup>. La Sección de Estudiantes de Medicina de la Asociación Médica Estadounidense (AMA) ya ha adoptado una posición favorable, que la Cámara de Delegados de la AMA está actualmente analizando y considerando para su adopción. En la reunión más reciente de la AMA (noviembre de 2008), hubo expresiones de apoyo para esta posición por parte del Grupo de la Costa del Pacífico de asociaciones médicas estatales, que incluye a California, Hawaii, Alaska y Guam. La Cámara de Delegados optó por encomendar un estudio al Consejo de Ciencia y Salud Pública de la AMA, para determinar si la evidencia acumulada apoya esta postura de que el cannabis debe ser reclasificado, trasladándolo de la Lista I de sustancias controladas a una lista más apropiada, y si la ética médica requiere que la AMA invoque la protección tanto de médicos como de pacientes que actúan según las leyes referidas al cannabis para uso medicinal. El informe debe darse a conocer este año.

Claramente existe una creciente aceptación de la práctica terapéutica del uso de cannabis entre grupos organizados en el área de la medicina; sin embargo, en los Estados Unidos esta sustancia aún se encuentra clasificada como una droga de la Lista I. La ley requiere que agencias federales como la Agencia Antidrogas (DEA) y el Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) reclasifiquen las drogas sobre la base de consideraciones científicas y médicas. Ello no obstante, las agencias federales continúan insistiendo<sup>66</sup> que el cannabis “no cuenta con un uso aceptado para tratamiento médico en los Estados Unidos”, y que “hay una falta de seguridad aceptada para el uso de” cannabis “bajo supervisión médica”<sup>56</sup>, utilizando estos argumentos como justificación para mantener su prohibición. Al respaldar estas posiciones que no se basan en un análisis científico exhaustivo ni en un razonamiento lógico convincente (por ejemplo: dado que el componente más psicoactivo del cannabis, THC, está disponible como una droga de la Lista III), las agencias federales y estatales podrían ser acusadas, basándose en la declaración universal de derechos, de restringir su “obligación [legal específica] de inhibirse de prohibir o impedir la atención preventiva, prácticas curativas y medicinas tradicionales”, de participar en la “privación o tergiversación deliberadas de información vital para la protección de la salud o provisión de tratamiento”, y la intención “de suspender legislación o de adoptar leyes o políticas que interfieren con el disfrute de cualquiera de los componentes del derecho a la salud”. Todas estas acciones constituyen violaciones específicamente incluidas en las obligaciones de los gobiernos en respeto del derecho humano a la salud, comprendido en la legislación internacional<sup>67</sup>.

## **ASPECTOS GEOGRÁFICOS Y LEGALES EN EL ACCESO Y PROVISIÓN DE CANNABIS MEDICINAL EN LOS ESTADOS UNIDOS**

Promoviendo la protección y el disfrute del derecho a la salud, 13 estados de los EE.UU. –Alaska, California, Colorado, Hawaii, Maine, Michigan, Montana, Nevada, Nuevo México, Oregon, Rhode Island, Vermont y Washington –comprendiendo aproximadamente el 23.5 por ciento de la población nacional y representando el 41.5 por ciento del área geográfica total de los Estados Unidos– han promulgado leyes que otorgan a los médicos la autoridad para aprobar o recomendar el uso de productos botánicos cannábicos basándose en una evaluación médica para calificar a pacientes crónica o críticamente enfermos, y de este modo preservar a tales pacientes de un procesamiento legal a nivel estatal y de las peores consecuencias de la negación de la utilidad médica del cannabis, actualmente contenida en la ley federal. Una autorización para consumir cannabis medicinal es el medio a través del cual los pacientes tienen *acceso* a este recurso para la atención de su salud. Aunque no se trate cabalmente de una prescripción, es una discusión clínica legalmente reconocida entre médico y paciente, que es considerada como información privilegiada, según un dictamen emitido por el Noveno Tribunal de Apelaciones de los EE.UU., mantenido por la Corte Suprema de los EE.UU.<sup>68</sup>. Estimaciones indican que en 2008, aproximadamente 7,000 médicos estadounidenses han formulado tales autorizaciones para un total cercano a los 400,000 pacientes\*.

Tras recibir autorizaciones para usar cannabis medicinal, los pacientes obtienen productos botánicos cannábicos, o cannabis para uso médico, para su consumo auto-administrado bajo supervisión médica en canales del estado y, por consiguiente se efectúa la *provisión* del tratamiento – acciones que siguen siendo penalmente sancionadas de manera severa según la legislación federal<sup>78,79</sup>. En tal entorno socio-político, ciertamente persisten importantes problemas de acceso y provisión de la medicación para los pacientes. Al explorar las opciones de tratamiento, los pacientes a menudo dependen de la base de conocimientos de sus proveedores de servicios de salud. El acceso a médicos bien informados y que se sienten cómodos de recomendar cannabis medicinal es un reto para los pacientes. Seguir tales recomendaciones, y acceder a un suministro seguro y adecuado, constituyen una considerable dificultad debido a la ausencia de leyes integrales a nivel estatal.

El trabajo en el campo de la geografía médica que se especializa en evaluar las perspectivas espaciales del acceso a la atención de la salud y sistemas de prestación de servicios, se enfoca en una pregunta clave: ¿Cuál es el impacto de los factores geográficos sobre la adquisición de diversos servicios médicos? Dado el estado actual de las contradictorias políticas que regulan los sistemas de productos botánicos cannábicos medicinales en los Estados Unidos, los tribunales federales han dispuesto que la geografía médica para el acceso y la provisión de productos botánicos cannábicos sea necesariamente bipolar, donde en una serie de lugares los pacientes tienen *acceso* a tratamiento, y en otros lugares tienen la *provisión* de tratamientos. Adviértase que los términos *acceso* y *provisión* conllevan aquí significados específicos con relación a los sistemas médicos de productos botánicos cannábicos en los Estados Unidos; no debe considerarse que estos términos son empleados según su uso corriente en el campo de la geografía médica.

Hablando en términos generales, según renombrados expertos en el campo:

el acceso a la atención de salud es el producto de cuatro conjuntos de variables: la disponibilidad de servicios, la posesión de los medios de acceso (dinero o un sistema de seguro, transporte), las actitudes no-discriminatorias de los proveedores de servicios de salud, y la falla de los propios enfermos para superar su situación, como su capacidad para reconocer síntomas, comunicarse con profesionales de la salud, y navegar el sistema de servicios de salud.

Meade y Earickson<sup>80(p. 381)</sup>

Para acceder a servicios de salud con productos botánicos cannábicos, la variable crítica es la disponibilidad del servicio. Ello es contingente a la legalidad de la práctica en una región determinada y su aceptación al interior de la profesión médica. En este sistema de prestación de servicios de salud, el médico que

---

\* Cifras actualmente disponibles indican que más de 1,500 médicos han recomendado el uso de cannabis medicinal a unos 350,000 pacientes en California<sup>69,70</sup>, 182 médicos para 2,051 pacientes en Colorado<sup>71</sup>, 124 médicos para 4,047 pacientes en Hawaii<sup>72</sup>, 145 médicos para 634 pacientes en Montana<sup>73</sup>, 145 médicos para 900 pacientes en Nevada<sup>74</sup>, 2,970 médicos para 19,646 pacientes en Oregon<sup>75</sup>, 149 médicos para 302 pacientes en Rhode Island<sup>76</sup>, and 2,000 médicos<sup>53</sup> para 25,000 pacientes en Washington<sup>77</sup>.

autoriza el tratamiento “actúa como un filtro para que la persona ingrese al sistema formal de prestación de servicios de salud”<sup>81 (p. 182)</sup>. Para Joseph y Phillips<sup>82</sup>, la “accesibilidad socio-económica” de las personas a un servicio de atención de salud incluye la consideración de “si les está permitido usarlo (restricciones organizacionales e institucionales sobre la accesibilidad)” (p. 2). Ello no obstante, la demostración del acceso o la accesibilidad no reside simplemente en la mera presencia o legalidad de un servicio o del profesional que lo brinda. La accesibilidad únicamente se revela a través de la utilización de los recursos de atención de salud. El sistema de atención de salud del cannabis medicinal, el cual se encuentra funcionalmente disponible en 13 estados, está sin duda subutilizado debido en gran medida a una falta de entendimiento sobre el funcionamiento de tales programas por parte tanto de los profesionales médicos como de los pacientes, y a la ausencia de un conocimiento básico sobre la ciencia que apuntala las terapias cannábicas por parte de los profesionales médicos, quienes a menudo operan como si las medicinas cannábicas o el sistema de señales cannábicas simplemente no existiesen, o tuviesen una importancia menor o insignificante. Además, es probable que los persistentes estigmas sociales, como las frívolas connotaciones que a menudo conlleva el consumo de cannabis, creen aversión a su consumo, tanto en médicos como en pacientes.

## **LA EXPERIENCIA DE UN ESTADO: AUTORIZANDO EL USO MEDICINAL DE CANNABIS EN EL ESTADO DE WASHINGTON**

Los votantes del estado de Washington originalmente aprobaron la Ley para el Uso Médico del Cannabis en 1998 como una iniciativa legislativa popular (I-692). Posteriormente, la Legislatura del Estado de Washington enmendó la Ley en 2007 con la Ley de Sustitución 6032 del Senado. A inicios de 2008, el Departamento de Salud de Washington planteó una clarificación adicional a la ley al adoptar una norma que definía una “provisión para 60 días” de cannabis medicinal. Dos de los autores de este artículo (SKA, GTC) participaron en las campañas contra estas enmiendas por una serie de razones, entre las cuales destacaba el hecho de que las limitaciones al suministro no se basaban en una farmacología conocida del cannabis. Antes bien, los montos determinados correspondían a un proceso arbitrario, no científico. El texto completo de la ley puede consultarse por Internet ([www.doh.wa.gov/hsqa/medical-marijuana/](http://www.doh.wa.gov/hsqa/medical-marijuana/)), codificado en el Capítulo 69.51 A del Código Revisado de Washington, y en el Capítulo 246-275 del Código Administrativo de Washington. Una guía para la lectura de la ley, elaborada por el Sindicato Estadounidense de Libertades Civiles del Estado de Washington, del cual se puede extraer cierta información legal detallada en las secciones posteriores, puede asimismo encontrarse en Internet ([www.aclu-wa.org/detail.cfm?id=182](http://www.aclu-wa.org/detail.cfm?id=182)).

La Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, que es la única escuela de medicina en una región conformada por cinco estados (Washington, Alaska, Idaho, Wyoming, Montana), adoptó posteriormente lineamientos de políticas para médicos con relación al cannabis para uso médico en marzo de 2002<sup>83</sup>. Se asignó un monto de US \$94,000 para el proceso de enmienda de la ley sobre cannabis medicinal, que tuvo lugar principalmente en la sesión legislativa estatal del año 2007.<sup>84</sup> Este dinero fue asignado al Departamento de Salud del Estado de Washington (WA DOH) para estudiar formalmente las necesidades de dosificación y suministro de cannabis medicinal. Pese a ellos, el WA DOH obvió de manera sumaria los únicos estudios verificados por colegas profesionales que se habían realizado sobre la dosificación real del cannabis medicinal<sup>33,53</sup>, y optó en su lugar por consultar mayormente a representantes de las fuerzas del orden quienes presentaron sus propias opiniones anecdóticas sobre lo que ellos consideraban como las cantidades apropiadas de cannabis a permitir para usos medicinales. En última instancia, la WA DOH definió que el suministro de cannabis para uso médico correspondiente a 60 días era un máximo de 24 onzas de cannabis utilizable y no más de 15 plantas de cannabis. El cannabis utilizable se define como “las hojas y flores secas de la planta de la familia Moraceae [sic] conocida como Cannabis”, y no incluye “tallos, pedúnculos, semillas y raíces” (WAC 246-75-010 (2) (d)). Una planta es definida como “cualquier planta de marihuana en cualquier estado de desarrollo” (WAC 246-75-010 (2) (b)). Los pacientes mantienen el derecho a presentar evidencia en los tribunales de que su consumo médico necesario excede la cantidad presuntiva (WAC 246-75-010 (3) (c)). Se supondrá que los pacientes que tienen como máximo esta cantidad están actuando conforme a la ley, mientras que los pacientes que requieran más que esta cantidad mantienen el derecho a presentar ante los tribunales evidencia de su necesidad médica personal y real.

Hasta febrero de 2009, se había presentado documentación válida para cannabis medicinal en relación a un número estimado de 25,000 pacientes de todo el estado, cuya elegibilidad había sido determinada por entre 1,000 y 2,000 médicos licenciados en Washington<sup>53,77</sup>. La lista de condiciones de elegibilidad aprobadas por el estado incluyen cáncer, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), esclerosis múltiple, epilepsia u otra enfermedad convulsiva, trastornos de espasticidad; dolor no tratable, definido como un dolor que no es aliviado por tratamientos médicos y medicaciones estándar; glaucoma agudo o crónico, presión intraocular limitada o promedio que no cede ante tratamientos o medicaciones estándar; la enfermedad de Crohn, con síntomas debilitantes que no ceden ante tratamientos o medicaciones estándar; Hepatitis C con náusea debilitante y/o dolor intratable que no cede ante tratamientos o medicaciones estándar; o cualquier enfermedad, incluyendo la anorexia, que resulta en náuseas, vómitos, emaciación, pérdida del apetito, calambres, convulsiones, espasmos musculares y/o espasticidad, cuando estos síntomas no ceden ante tratamientos o medicaciones estándar. Existe un proceso mediante el cual pueden añadirse condiciones adicionales a esta lista.

Tal como ocurre con cualquier ley estatal, la medida en Washington no altera la legislación federal sobre el cannabis. En consecuencia, cualquier persona que fabrique, distribuya, expendo o tenga en su poder cannabis para cualquier fin, puede aún ser legalmente procesada bajo la ley federal (Título 21, Capítulo 13, secciones 841 y 844 del Código de los Estados Unidos). Afortunadamente, debido a prioridades más apremiantes de la justicia penal, muy pocos pacientes o proveedores de cannabis medicinal han merecido la atención de los agentes federales de la ley en Washington y de los fiscales de los EE.UU. La Ley sobre el Uso Médico de Cannabis no legaliza la marihuana para usos recreacionales o de cualquier otro tipo que no esté cubierto específicamente por la ley. La ley se aplica únicamente a las condiciones médicas enumeradas en el estatuto, y a otras que pueden ser aprobadas por la Comisión de Verificación de Calidad Médica del Estado de Washington, y la Junta de Medicina Osteopática y Cirugía. Todos los otros usos del cannabis siguen siendo ilegales. Originalmente, la ley protegía de condenas a los pacientes elegibles y a sus proveedores designados, al permitirles una “defensa afirmativa” relacionada al cannabis medicinal, pero técnicamente no los protege de ser arrestados o procesados. En 2007, la Legislatura añadió la siguiente terminología que describe un proceso por el cual pueden optar los oficiales de las fuerzas del orden, pero que técnicamente no están obligados a seguir: “Si un oficial de la ley determina que la posesión del cannabis se ajusta a la ley de cannabis para uso medicinal, el oficial puede documentar la cantidad de cannabis, tomar una muestra representativa suficiente para realizar pruebas, pero no confiscar el cannabis”.

## **EVALUANDO A UN PACIENTE RESPECTO AL USO MEDICINAL DEL CANNABIS**

¿Quién es un “paciente elegible” protegido y cómo evalúa un médico la idoneidad de este paciente? La ley en Washington protege a estos pacientes que sufren de condiciones médicas terminales o debilitantes específicas, y quienes han sido diagnosticados y recibido una declaración de elegibilidad de un médico licenciado por el estado de Washington, según la norma RCW 18.71 (doctor en medicina), o la norma RCW 18.57 (medicina osteopática). El paciente debe ser residente en el estado de Washington al momento de recibir de dicho médico el diagnóstico correspondiente a una enfermedad estipulada, y debe ser asesorado por el médico respecto a (1) los “riesgos y beneficios” del cannabis medicinal; y (2) que “puede beneficiarse del uso medicinal del cannabis”. La Asociación Médica del Estado de Washington ha desarrollado un formulario estándar para uso de los médicos. Resulta interesante que no haya especificación respecto a la frecuencia con la cual debe chequearse al paciente, o por cuánto tiempo es válida la autorización.

Para que las recomendaciones sobre el cannabis medicinal sean consideradas un tratamiento médico estándar y de calidad, deben estar acompañadas por información de salud sobre el uso del cannabis, incluyendo educación del paciente sobre el auto-ajuste de la frecuencia de la dosis y enfoques sobre reducción de daños, mecanismos que enfatizan los medios menos perjudiciales (como la vaporización y la administración oral) para el consumo farmacológico de productos botánicos cannábicos. Los pacientes deben recibir manejo de tratamiento a través del tiempo, de ser ello factible, y los médicos que los autorizan deben estar dispuestos a presentar testimonio médico si los pacientes encuentran problemas legales o administrativos relacionados a su posesión o consumo de la medicina botánica. Los pacientes deben asimismo ser asesorados de que no necesariamente tienen que estar “eufóricos” para obtener un efecto medicinal del tratamiento. La Academia Estadounidense de

Medicina Cannábica, de la cual dos co-autores (SKA, GTC) son miembros fundadores, está en proceso de formación y se propone acreditar a médicos en esta área de la medicina y brindar los muy necesarios estándares de prácticas, de ética y formación médica actualizada.

Resulta extraño que la ley sobre cannabis medicinal del estado de Washington no cubra todas las condiciones médicas terminales o debilitantes –sólo aquellas dolencias y categorías actualmente enumeradas en el estatuto o posteriormente aprobadas por la Comisión de Verificación de la Calidad Médica (MQAC) y la Junta de Medicina Osteopática y Cirugía. Sin embargo, la ley sí permite que cualquier persona solicite a la MQAC y a la Junta de Medicina Osteopática y Cirugía añadir a la lista otras condiciones terminales o debilitantes. Los pacientes elegibles deben portar consigo su “documentación válida” dondequiera que tengan o utilicen cannabis medicinal. Tal documentación válida consta de dos documentos: (1) la autorización de su médico; y (2) documento de identidad, como la licencia de conducir o la tarjeta de identidad, emitidas por el estado de Washington. Un paciente elegible debe presentar ambos documentos a cualquier agente de la ley que lo interroge con relación a su consumo de cannabis medicinal.

### **¿QUIÉN ES UN “PROVEEDOR DESIGNADO” PROTEGIDO?**

Algunos pacientes elegibles necesitan ayuda para cultivar, obtener, almacenar o utilizar cannabis, de modo que la ley les permite nombrar a un “proveedor designado” quien también estará protegido por la Ley sobre Uso de Cannabis Medicinal. Un proveedor designado es definido como una persona quien: (a) tiene al menos 18 años de edad; (b) ha sido designado por escrito por un paciente para desempeñarse como un proveedor designado; (c) está impedido de consumir cannabis obtenido para el consumo médico y personal del paciente para quien actúa como proveedor designado (aunque ello no le impide ser él mismo un paciente elegible); y (d) es proveedor designado sólo de un paciente a la vez. Esta terminología elimina en términos efectivos las cooperativas de cannabis medicinal; sin embargo, los dirigentes de condados individuales como King County, el más populoso de Washington, han adoptado políticas escritas expresando su intención de no perseguir judicialmente a cooperativas de cannabis medicinal cuyos pacientes-integrantes actúen individualmente de conformidad con la ley estatal.

Muchos pacientes que consumen cannabis medicinal en el estado de Washington se encuentran severamente discapacitados y no podrían cumplir físicamente las tareas necesarias para cultivar el cannabis, ni tendrían necesariamente acceso a una persona a la cual asignar como su proveedor de cannabis. Muchas personas han sostenido largamente que el WA DOH podría certificar a los agricultores a través de un programa formal de otorgamiento de licencia, el cual también permitiría la tributación de la producción del cannabis. Inicialmente, el DOH estuvo de acuerdo con esta propuesta pero no pudo implementarla debido a un conflicto con las leyes federales. No obstante, en otras regiones como Nuevo México y numerosas municipalidades de California, se ha iniciado un proceso formal para el otorgamiento de licencias. El paciente elegible debe designar por escrito a su proveedor antes de que éste asuma la responsabilidad por el cannabis medicinal del paciente, y el proveedor designado debe portar (1) una copia de la designación del paciente, (2) una copia de la autorización para el paciente expedida por su médico, y (3) un documento de identidad, dondequiera que esté cultivando, obteniendo o portando cannabis medicinal, para presentarlos a solicitud de las fuerzas del orden.

### **¿LAS LEYES ESTATALES SOBRE CANNABIS MEDICINAL PROTEGEN A LOS MÉDICOS?**

Nuestra ley en Washington estipula de manera específica que los médicos autorizados “no serán penalizados de ninguna manera, ni se les negará derecho o privilegio alguno” por: (1) Asesorar a sus pacientes sobre los riesgos y beneficios del cannabis medicinal; o (2) Proporcionar a un paciente elegible documentación válida de que el uso medicinal del cannabis puede beneficiar a dicho paciente en particular. Los médicos y sus licencias para prescribir medicinas también se encuentran protegidos bajo la ley federal. En el caso de *Conant vs. Walters*<sup>68</sup>, un dictamen que la Corte Suprema de los EE.UU. reconoció como válido, el Tribunal de Apelaciones del Noveno Circuito determinó que las amenazas del gobierno federal de revocar los registros de los médicos en la DEA o de iniciar investigaciones, basándose únicamente en las recomendaciones de los médicos a sus pacientes

sobre cannabis medicinal, violaba la privacidad fundamental y los derechos de la Primera Enmienda contenidos en la relación médico-paciente<sup>85</sup>. Es importante señalar que los médicos aún no pueden formalmente recetar o proporcionar cannabis a sus pacientes en tanto ello violaría leyes federales que prohíben la prescripción generalizada de drogas que figuran en la Lista I. Sólo los pacientes y sus proveedores designados pueden portar consigo cannabis para el consumo del paciente con fines médicos. En nuestra experiencia, los pacientes con frecuencia preguntarán dónde pueden obtener cannabis para uso médico. Aunque un médico puede ciertamente decir a un paciente dónde obtener las drogas prescritas, es técnicamente ilegal para un médico dar instrucciones a un paciente sobre dónde obtener productos botánicos cannábicos que ha sido médicamente autorizado a utilizar. Sin embargo, la ley estatal de Washington declara asimismo: “nadie puede ser sancionado únicamente por estar en presencia o cercanía del cannabis medicinal y su consumo” (RCW 69.51A.050). Siempre y cuando no tengan consigo el cannabis medicinal del paciente, ni participen activamente en el cultivo, obtención, entrega o administración del cannabis medicinal al paciente, los familiares, amigos, personas que comparten la vivienda con el paciente, proveedores de servicios de salud, trabajadores sociales o cualquier otra persona pueden estar en contacto con los usuarios de cannabis medicinal y sus proveedores designados sin temor a ser procesados bajo la ley estatal. Estipulaciones adicionales en la ley incluyen: (1) Ninguna compañía aseguradora de salud puede ser obligada a pagar por el uso de cannabis medicinal, y (2) Los centros laborales, buses escolares, instalaciones escolares, centros juveniles y establecimientos correccionales, no están obligados a albergar el uso de cannabis medicinal en sus instalaciones. Ello definitivamente determina limitaciones sobre el consumo de cannabis medicinal, dado que las dosis para un alivio adecuado del dolor pueden ser bastantes costosas. El Departamento Correccional (DOC) del estado de Washington prohíbe específicamente el uso de cannabis medicinal a cualquier persona que se encuentre encarcelada, sin importar el diagnóstico ni lo bien documentada que sea la necesidad médica.

## **APLICACIONES CLÍNICAS: UTILIZANDO EL CANNABIS PARA EL MANEJO DEL DOLOR**

Con relación al uso medicinal de productos botánicos cannábicos específicamente para el manejo del dolor, deben advertirse varias consideraciones respecto al índice riesgo-beneficio. En general, las tres propiedades que convierten a los cannabinoides en idóneos para fines analgésicos son su seguridad establecida, su notablemente baja toxicidad, y su documentada eficacia para aliviar un amplio espectro de estados de dolor, desde el dolor neuropático, pasando por el miofascial, hasta la migraña. Las medicinas botánicas cannábicas, con sus 108 cannabinoides, cuentan con estas tres propiedades. Con estas otras opciones terapéuticas cannábicas naturales y sintéticas de moléculas simples, como dronabinol, nabilona y drogas cannábicas empleadas experimentalmente como el levonantradol y el ácido ajulémico, también aplican estas propiedades de seguridad, baja toxicidad y eficacia. No obstante, en los datos pre-clínicos y clínicos de estos compuestos, ocasionalmente se reportan efectos colaterales intolerables como somnolencia, disforia y una mayor toxicidad<sup>33,86</sup>. Un análisis reciente de 31 estudios clínicos sobre los efectos adversos de los cannabinoides medicinales, realizado por Wang *et al.*<sup>4</sup> mostraba que la vasta mayoría de eventos adversos reportados no eran graves (96.6 por ciento). Con respecto a los “164 sucesos adversos serios” que sí ocurrieron, los autores reportaron que “no había evidencia de una mayor incidencia de eventos adversos graves después del uso de cannabis medicinal, en comparación con las [drogas] de control (proporción [RR] 1.04, 95% CI 0.78-1.39)”<sup>4 (p. 1,672)</sup>. Lo mismo se aplica en términos generales al uso de cannabinoides medicinales<sup>4 (p. 1,676)</sup>. Además, en la bibliografía no se reportaron de manera uniforme los eventos adversos graves. Los autores señalan: “El hecho de que el 99 por ciento de los eventos adversos serios de ensayos aleatorizados controlados fueran reportados en sólo dos ensayos, sugiere que se requiere de más estudios con exposición de largo plazo para caracterizar mejor los aspectos de seguridad”<sup>4 (p. 1,676)</sup>.

## **PERFIL DE SEGURIDAD DEL CANNABIS**

En sus más de 4,000 años de uso documentado, no existe un reporte de muerte por sobredosis de cannabis. Por contraste, una cantidad tan pequeña como 2 gramos de savia seca de amapola opiácea puede constituir una dosis letal en humanos, como resultado de una severa depresión respiratoria. Este hecho sobre el opio es confirmado actualmente en las muertes accidentales que siguen incrementándose, causadas por opiáceos

prescritos<sup>87</sup>. Si se consumiera una dosis considerable de cannabis (“sobredosis”), la cual típicamente tiene lugar mediante la ingestión oral de una preparación concentrada de resina de las flores del cannabis (es decir, bajo la forma de una tintura de alcohol o un extracto lipofílico), por lo general el resultado sería de agitación y confusión, seguidos de sedación.<sup>88</sup> Ello tiene una duración limitada y desaparece por completo una vez que el cannabis y sus componentes psicoactivos son plenamente metabolizados y eliminados por el organismo. Ello ocurre usualmente dentro de un período de 3-4 horas, aunque la ingestión oral puede prolongar la duración de estos efectos<sup>33</sup>. Algunos inclusive han calificado a este efecto como “psicosis cannábica aguda” y ello exacerba los temores de que el consumo del cannabis, en el largo plazo, pueda llevar a la esquizotipia como una psicosis crónica y debilitante. El análisis de datos epidemiológicos actuales muestra que tales temores son infundados<sup>89-92</sup>. Ningún estudio ha establecido que el cannabis contribuya a la psicosis. Tras una cuidadosa y amplia consideración de los publicados, el Consejo Asesor sobre el Abuso de Drogas del Reino Unido, formuló los siguientes comentarios:

Durante el año pasado, más de tres millones de personas parecen haber consumido cannabis pero muy pocas desarrollarán alguna vez esta condición inquietante y que produce discapacidad. Y muchas personas que desarrollan esquizofrenia nunca han consumido cannabis. Basándose en los datos disponibles, el consumo de cannabis contribuye (en el peor de los casos) apenas en una ínfima parte al riesgo de una persona para desarrollar esquizofrenia<sup>93 (p. 15)</sup>.

Para las personas, la evidencia actual sugiere que, en el peor de los casos, consumir cannabis incrementa en un 1% el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar esquizofrenia<sup>93 (p. 11)</sup>.

La ACMD (*Advisory Council on the Misuse of Drugs*) es una entidad pública oficial independiente conformada por expertos, de carácter no ejecutivo ni ministerial, que asesora al gobierno del Reino Unido sobre temas relacionados a drogas. La ACMD reevaluó el tema en 2008 y, tras realizar un nuevo análisis exhaustivo que incorporaba datos que habían sido publicados antes de su revisión anterior, concluyó:

desde la evaluación anterior del Consejo, la evidencia se ha vuelto más confusa, en lugar de lo contrario. Pese a que hay una consistente (aunque débil) asociación procedente de estudios longitudinales entre el uso de cannabis y el desarrollo de una condición psicótica, ello no se reflejaba en la evidencia disponible sobre la incidencia de condiciones psicóticas. La explicación más probable (aunque no la única) es que el cannabis juega —en la población en su conjunto— sólo un papel modesto en el desarrollo de estas condiciones. No puede negarse la posibilidad de que un mayor consumo de preparaciones de cannabis con un contenido más alto de THC pudiera incrementar la nocividad del cannabis para la salud mental; pero la conducta de los usuarios de cannabis ante productos más fuertes —así como la magnitud de una asociación causal con enfermedades psicóticas— resulta incierta<sup>94 (p. 33)</sup>.

Hay cierta documentación de un síndrome de reacciones esquizofrénicas agudas al cannabis que podrían ocurrir en adultos jóvenes que se encuentran bajo estrés y que presentan otras vulnerabilidades a la condición esquizofreniforme. Sin embargo, no hay estudios basados en evidencias que demuestren que el consumo crónico de cannabis pueda causar o exacerbar la esquizofrenia o un desorden bipolar. No obstante, el consumo de cannabis medicinal debe ser monitoreado muy de cerca en los adolescentes jóvenes o pre-adolescentes que tienen síntomas pre-existentes de enfermedad mental.

También debe señalarse que, aparte de la potencial irritación bronquial y la bronquitis, el consumo de cannabis, administrado vía combustión e inhalación, no tiene riesgos de salud similares a fumar tabaco rico en nicotina. Un extenso estudio de caso con control retrospectivo, practicado en la población en general e involucrando 1,212 incidentes de casos de cáncer y 1,040 individuos de control sin cáncer en la zona de Los Ángeles, comparando casos por edad y género, demostraba asociaciones dosis dependiente significativas fuertemente positivas entre fumar tabaco y la incidencia de cánceres de cabeza, cuello y pulmones, pero no demostraba ninguna asociación dosis dependiente positiva significativa con fumar cannabis y la incidencia de estos mismos tipos de cáncer. De hecho, en un grupo de consumidores de cannabis fumado se demostró un efecto de protección significativo, aunque pequeño<sup>95</sup>. Otros análisis, como el de Melamed<sup>96</sup>, ofrecen evidencia fisiológica y farmacológica que da cuenta de estas diferencias significativas entre fumar cannabis y tabaco.

Resulta evidente que, como analgésico, el cannabis es extremadamente seguro y presenta toxicidad mínima. A diferencia de los opiáceos, las medicinas cannábicas no promueven la pérdida de apetito, la emaciación y el estreñimiento, sino que más bien pueden emplearse terapéuticamente para tratar estos síntomas. El efecto sinérgico de administrar múltiples constituyentes activos de las plantas y un efecto de séquito (ruta endógena de regulación molecular de los cannabinoides) que involucra las señales moleculares y los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, probablemente resulta en la analgesia superior de toda la planta de cannabis. Carter *et al.*<sup>97</sup> lo resumen de la siguiente manera: “Los cannabinoides producen analgesia al modular la actividad neuronal de la médula rostral ventromedial de manera similar –pero farmacológicamente distinta– a la de la morfina. Este efecto analgésico también lo ejercen ciertos cannabinoides endógenos...”<sup>97 (p. 949)</sup>. En segundo lugar, se ha demostrado que los terpenos, flavonoides y aceites esenciales presentes en las preparaciones botánicas cannábicas poseen efectos terapéuticos sobre el estado de ánimo, la inflamación y el dolor<sup>86,98-102</sup>. En tercer lugar, se sabe que los cannabinoides poseen efectos antinociceptivos en las rutas descendentes del dolor, como aquellas mediadas por la sustancia gris periacueductal. Finalmente, el cannabis rico en cannabinoides posee propiedades anti-inflamatorias (actuando a través de la inhibición de la síntesis de prostaglandina y otros mecanismos mediados por citocinas) y vía señales retrógradas puede modular presinápticamente la emisión de dopamina, serotonina y glutamato – que son neurotransmisores involucrados en la migraña, las náuseas y muchas otras patologías nocivas.

## TENDENCIAS FUTURAS Y CONCLUSIONES

Probablemente en el futuro veremos un número cada vez mayor de estrategias para separar los efectos terapéuticos de agonistas de receptores cannabinoides de cualquier potencial efecto no deseado. Sin embargo, puede resultar difícil lograr un avance adicional en el desarrollo clínico de agonistas y antagonistas selectivos para receptores CB1 y CB2. El avance para producir medicaciones selectivas podrían verse impedidos por el hecho de que el cannabis natural pareciera funcionar mejor cuando los cannabinoides que se dan en la naturaleza y que se encuentran en la planta, la cual posee una multiplicidad de propiedades medicinales empíricamente demostradas, pueden trabajar en concierto entre sí y con los otros compuestos del cannabis. Esta “orquestración” de efectos, la cual ha sido caracterizada mejor en el caso del efecto ansiolítico añadido al combinar cannabidiol (CBD) con  $\Delta^9$ -THC versus THC por sí solo<sup>98,103</sup>, parece mejorar la eficacia y seguridad de toda la planta del cannabis para uso medicinal. Tal orquestración de efectos también refleja las propiedades medicinales diferenciadas de diversas cepas de la planta de cannabis. Incluso entre las mismas plantas genotípicas (es decir, cepas) puede haber considerables diferencias en el efecto medicinal, en tanto los efectos clínicos dependen no sólo de la cepa genética de la planta sino de las condiciones bajo las cuales fue cultivada. En última instancia, estos factores determinarán los porcentajes de los diversos cannabinoides. Una prometedora área futura de investigación será la identificación y desarrollo de cepas de cannabis que son más idóneas para fines terapéuticos particulares. Aunque el refinamiento de cannabinoides con alto potencial terapéutico puede facilitar la producción de drogas más limpias y de máxima potencia terapéutica, también puede haber consecuencias no deseadas<sup>100</sup>. Por ejemplo, los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ALS) reportan que el dronabinol, el cual es casi 100 por ciento THC al peso, es demasiado sedante y no alivia los síntomas tan bien como lo hace el cannabis natural<sup>101, 102</sup>.

También se requieren sistemas efectivos de provisión, y éstos seguirán desarrollándose. Dado que los cannabinoides son volátiles, se vaporizarán a una temperatura mucho menor que la combustión real de la sustancia botánica. De este modo, puede extraerse aire caliente a través del cannabis y los componentes activos se vaporizarán en un fino vapor, el cual puede luego dosificarse e inhalarse sin generar humo<sup>24, 104</sup>. Tal como se ha señalado previamente, recientemente se han desarrollado y comercializado las formas farmacológicamente activas basadas en cannabinoides, en aerosol y sublingual de los extractos medicinales, pero no debe permitirse que estas aprobaciones excluyan o impidan el acceso medicinal al tipo de productos botánicos orgánicos de los cuales se derivan tales preparaciones.

Puede decirse que el cannabis no es un compuesto milagroso ni la respuesta a todos los males. Sin embargo, tampoco es una planta que merece la tremenda conmoción legal y social que se ha desplegado contra ella. Durante los últimos 30 años, los Estados Unidos han gastado cientos de miles de millones de dólares en un

esfuerzo por impedir el uso de drogas ilícitas, incluyendo el cannabis, con un éxito limitado. Debido a este contexto, desafortunadamente algunas personas muy enfermas han debido luchar y, en muchos casos, perder prolongadas batallas judiciales para defenderse por el uso de una preparación medicinal que les ha ayudado. No obstante, el propósito de este artículo no es discutir los pros y los contras del uso medicinal versus el recreacional del cannabis. Éste es un tema totalmente aparte y sumamente distinto. Sin embargo, como mínimo, debe señalarse que no hay evidencias de que el consumo de cannabis recreacional sea mucho mayor en los estados que lo permiten para uso medicinal. Gorman *et al.* analizaron si la introducción de leyes que permiten el uso de cannabis medicinal afectó el nivel de uso de cannabis entre personas arrestadas y pacientes del servicio de emergencia<sup>105</sup>. Empleando el sistema de Monitoreo de Arrestados por Abuso de Drogas (ADAM), se analizaron los datos sobre adultos arrestados para el período 1995-2002 en tres ciudades en California (Los Ángeles, San Diego y San José), una ciudad en Colorado (Denver), y una ciudad en Oregon (Portland). También se analizaron datos de jóvenes arrestados en dos ciudades de California y en Portland. Se examinaron datos sobre el departamento de pacientes de servicios de emergencia de la Red de Alerta sobre Abuso de Drogas (DAWN) para el período 1994-2002 en tres áreas metropolitanas de California (Los Ángeles, San Diego, San Francisco), una en Colorado (Denver), y una en el estado de Washington (Seattle). El análisis siguió a un diseño de series de tiempo interrumpidas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas previas a la ley de cannabis para uso medicinal versus el período post-ley sobre cannabis medicinal en ninguno de los lugares ADAM o DAWN. De este modo, consistentemente con otros estudios sobre la liberalización de las leyes de cannabis, las leyes de cannabis medicinal no parecen incrementar el consumo de la droga. Los autores teorizaron que el uso del cannabis medicinal por parte de pacientes “enfermos” podría “hacer perder glamour” su consumo y, de este modo, efectivamente desanimar su consumo entre otras personas.

El proceso científico siguen evaluando los efectos terapéuticos del cannabis a través de la investigación continua y la evaluación de los datos disponibles. Con relación al consumo de cannabis medicinal, nuestro sistema legal debe tomar un enfoque similar, empleando la evidencia científica y la lógica acumuladas como la base para la gestión de políticas, en lugar de puntos de vista políticos y tendencias en la sociedad que reflejan más el debate actual sobre los potenciales efectos dañinos del consumo recreacional del cannabis. Al mismo tiempo, los médicos y estudiantes de medicina deben realizar esfuerzos extraordinarios para llenar las brechas en su formación y base de conocimientos al educarse a sí mismos en el arte y la ciencia de la medicina canábica.

*Sunil K. Aggarwal, PhD, Candidato al grado de Doctor en Medicina, Programa de Formación de Científicos Médicos, Universidad de Washington, Seattle, Washington.*

*Gregory T. Carter, MD, MS, Catedrático, Departamento de Medicina de Rehabilitación, Universidad de Washington, Facultad de Medicina, Seattle, Washington.*

*Mark D. Sullivan, MD, PhD, Catedrático, Departamento de Psiquiatría y Ciencias de la Conducta, y Departamento de Bioética y Humanidades, Universidad de Washington, Facultad de Medicina, Seattle, Washington.*

*Craig ZumBrunnen, PhD, Catedrático, Departamento de Geografía, Universidad de Washington, Seattle, Washington.*

*Richard Morrill, PhD, Profesor Emérito, Departamento de Geografía, Universidad de Washington, Seattle, Washington.*

*Jonathan D. Mayer, PhD, Catedrático, Departamentos de Epidemiología, Geografía, Salud Global, Medicina, Medicina Familiar, y Servicios de Salud, Universidad de Washington, Seattle, Washington.*

## **RECONOCIMIENTOS**

*Esta investigación se realizó para la disertación doctoral del Dr. Sunil K. Aggarwal. El Dr. Aggarwal actualmente forma parte del Programa de Formación Científica Médica en la Universidad de Washington. Los autores quisieran agradecer al Dr. Ethan Russo por su ayuda para preparar este manuscrito. El estudio recibió apoyo indirectamente*

a través del financiamiento para el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales, ubicado en NIH45 Center Drive MSC 6200 Bethesda, MD 20892-6200, y para la Fundación Nacional de las Ciencias, ubicada en 4201 Wilson Boulevard, Arlington, Virginia 22230.

## REFERENCIAS

1. Hanus, L. O.: *Pharmacological and therapeutic secrets of plant and brain (endo)cannabinoids* [Secretos farmacológicos y terapéuticos de (endo)canabinoides botánicos y cerebrales]. *Med Res Rev.* 2009; 29: pp. 213-271.
2. Vettor, R., U. Pagotto, C. Pagano, *et al.*: *Here, there and everywhere: The endocannabinoid system* [Aquí, allá y en todas partes: El sistema endocanabinoide]. *J Neuroendocrinol.* 2008; 20: pp. 4-7.
3. Pacher, P., S. Batkai y G. Kunos: *The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy* [El sistema endocanabinoide como un objetivo emergente de la farmacoterapia]. *Pharmacol Rev.* 2006; 58: pp. 389-462.
4. Wang, T., J. Collet, S. Shapiro, *et al.*: *Adverse effects of medical cannabinoids: A systematic review* [Efectos adversos de canabinoides médicos: Un análisis sistemático]. *CMAJ.* 2008; 178: pp. 1669-1678.
5. Rocha, F. C. M., L. M. Q. R. Oliveira y D. X. Da Silveira: *Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: Systematic review and meta-analysis* [Uso terapéutico de *Cannabis Sativa* en náusea y vómitos inducidos por la quimioterapia entre pacientes de cáncer: Análisis y meta-análisis sistemáticos]. *Eur J Cancer Care.* 2008; 17: pp. 431-443.
6. Ben Amar, M.: *Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential* [Canabinoides en medicina: Un análisis de su potencial terapéutico]. *J Ethnopharmacol.* 2006; 105: pp. 1-25.
7. Bagshaw, S. M. y N. A. Hagen: *Medical efficacy of cannabinoids and marijuana: A comprehensive review of the literature* [Eficiencia médica de los canabinoides y la marihuana: Un análisis exhaustivo de la bibliografía]. *J Palliat Care.* 2002; 18: pp. 111-122.
8. Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.
9. Organización Mundial de la Salud: Estadísticas de Salud Mundial 2008. Disponible en: [www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS08_Full.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
10. Etiqueta de Marinol®. Etiqueta aprobada el 21 de junio de 2006 para MARINOL, NDA N° 018651. Disponible en: [www.fda.gov/cder/foi/label/2006/018651s025s026lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/018651s025s026lbl.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
11. Antecedentes de la aprobación del dronabinol, 2008. Disponible en: [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=MARINOL](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=MARINOL). Información tomada el 28 de abril de 2009.
12. Etiqueta para Cesamet®. Etiqueta aprobada el 15 de mayo de 2006 para CESAMET, NDA N° 018677. Disponible en: [www.fda.gov/cder/foi/label/2006/018677s011lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/018677s011lbl.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
13. Antecedentes de la aprobación del nabilone, 2008. Disponible en: [www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CESAMET](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=CESAMET). Información tomada el 28 de abril de 2009.
14. NCT00530764. Un estudio de Sativex® para alivio del dolor en pacientes con malignidad avanzada (SPRAY), 2008. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00530764>. Información tomada el 28 de abril de 2009.

15. Sativex<sup>®</sup> Health Canada, 2008. Disponible en: <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/pdf/sativfitec.pdf>. Folleto informativo Sativex<sup>®</sup>, 2008. Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/sativex\\_fs\\_fd\\_091289-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/notices-avis/conditions/sativex_fs_fd_091289-eng.php). Información tomada el 28 de abril de 2009.
16. "What is Sativex?" ["¿Qué es Sativex?"]. Actualizado el 13 de diciembre de 2007. Disponible en: [www.mssociety.org.uk/about\\_ms/treatments/sativex.html](http://www.mssociety.org.uk/about_ms/treatments/sativex.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
17. El gobierno catalán reporta resultados positivos del programa de acceso a sativex, 9 de abril de 2008. Disponible en: <http://production.investis.com/gwp/pressreleases/currentpress/2008-04-09/>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
18. NCT00682929. *Cannabis for MS Spasticity study* [Estudio sobre Cannabis para espasticidad de esclerosis múltiple], 2008. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00682929>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
19. NCT00308555. *Opioid and cannabinoid pharmacokinetic interactions: A pilot study, 2008* [Interacciones fármaco-kinéticas de opiáceos y canabinoides: Un estudio piloto, 2008]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00308555>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
20. Ellis, R. J., W. Toperoff, F. Vaida, et al.: *Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: A randomized, crossover clinical trial* [Cannabis medicinal fumado para dolor neuropático en VIH: Un ensayo clínico aleatorio y cruzado]. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (3): pp. 672-680.
21. Wilsey, B., T. Marcotte, A. Tsodikov, et al.: *A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain* [Un ensayo aleatorio, controlado con administración de placebo y cruzado para administración de cigarrillos de cannabis en el tratamiento de dolor neuropático]. *J Pain*. 2008; 9: pp. 506-521.
22. Corey-Bloom, J., T. Wolfson, A. Gamst, et al.: *Short-term effects of medicinal cannabis on spasticity in multiple sclerosis* [Efectos de corto plazo de cannabis medicinal sobre espasticidad en esclerosis múltiple]. 60ava Reunión Anual de la Academia Estadounidense de Neurología, Chicago, IL, 2008. Disponible en: [www.cmcr.ucsd.edu/geninfo/jcb\\_aan\\_poster.pdf](http://www.cmcr.ucsd.edu/geninfo/jcb_aan_poster.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
23. Abrams, D. I., C. A. Jay, S. B. Shade, et al.: *Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial* [Cannabis en neuropatía sensorial dolorosa asociada al VIH: Un ensayo aleatorio controlado mediante la administración de placebo]. *Neurology*. 2007; 68: pp. 515-521.
24. Abrams, D. I., H. P. Vizoso, S. B. Shade, et al.: *Vaporization as a smokeless cannabis delivery system: A pilot study* [Vaporización como un sistema de administración del cannabis sin fumar: Un estudio piloto]. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82: pp. 572-578.
25. Haney, M., E. W. Gunderson, J. Rabkin, et al.: *Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep* [Dronabinol y marihuana en fumadores de marihuana que son VIH-positivos. Consumo de calorías, humor y sueño]. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 45: pp. 545-554.
26. Wallace, M., G. Schulteis, J. H. Atkinson, et al.: *Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers* [Efectos dependientes de la dosis de cannabis fumado sobre dolor inducido con capsaicina e hipersensibilidad al dolor en personas voluntarias saludables]. *Anesthesiology*. 2007; 107: pp. 785-796.
27. Haney, M., J. Rabkin, E. Gunderson, et al.: *Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: Acute effects on caloric intake and mood* [Dronabinol y marihuana en fumadores de marihuana VIH positivos: Efectos agudos sobre el consumo de calorías y el estado de ánimo]. *Psychopharmacology*. 2005; 181: pp. 170-178.
28. Abrams, D. I., J. F. Hilton, R. J. Leiser, et al.: *Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection. A randomized, placebo-controlled clinical trial* [Efectos de corto plazo de canabinoides en pacientes con infección de VIH-1. Un ensayo clínico aleatorio controlado con administración de placebo]. *Ann Intern Med*. 2003; 139: pp. 258-266.

29. Söderpalm, A. H., A. Schuster y H. De Wit: *Antiemetic efficacy of smoked marijuana: Subjective and behavioral effects on nausea induced by syrup of ipecac* [Eficacia antiemética de la marihuana fumada: Efectos subjetivos y conductuales sobre la náusea inducida por jarabe de ipecacuana]. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001; 69: pp. 343-350.
30. Abrams, D., R. Leiser, S. Shade, et al.: *Short-term effects of Cannabinoids on HIV-1 viral load* [Efectos de corto plazo de Canabinoides sobre carga viral de VIH-1] (Sinopsis N° LbPeB7053). Afiche, XIII Conferencia Internacional de SIDA en Durban, Sudáfrica. 9-14 de julio de 2000; 13: p. 45.
31. Greenwald, M. K. y M. L. Stitzer: *Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans* [Efectos antinociceptivos, subjetivos y comportamentales de la marihuana en humanos]. *Drug Alcohol Depend.* 2000; 59: pp. 261-275.
32. Greenberg, H.S., S. A. S. Werness, J. E. Pugh, et al.: *Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers* [Efectos de corto plazo de fumar marihuana sobre el equilibrio en pacientes con esclerosis múltiple y voluntarios normales]. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55: pp. 324-328.
33. Carter, G. T., P. Weydt, M. Kyashna-Tocha, et al.: *Medical marijuana: Rational guidelines for dosing* [Marihuana medicinal: lineamientos racionales para dosificación]. *IDrugs.* 2004; 7 (5): pp. 464-470.
34. Panel de Asesoría de Investigación: *Cannabis therapeutic research program. Report to the California Legislature* [Programa de investigación terapéutica sobre cannabis. Informe para la Legislatura en California], 1989. En: Musty, R.E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral Δ9-tetrahydro-cannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del Δ9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.
35. Foltin, R. W., M. W. Fischman y M. F. Byrne: *Effects of smoked marijuana on food intake and body weight of humans living in a residential laboratory* [Efectos de fumar marihuana sobre el consumo de alimentos y el peso corporal de seres humanos que viven en un laboratorio residencial]. *Appetite.* 1988; 11: pp. 1-14.
36. Foltin, R. W., J. V. Brady y M. W. Fischman: *Behavioral analysis of marijuana effects on food intake in humans* [Análisis conductual de los efectos de marihuana sobre el consumo de alimentos en seres humanos]. *Pharmacol Biochem Behav.* 1986; 25: pp. 577-582.
37. División de Ciencias de la Salud Comportamental: El programa de investigación terapéutica Lynn Pierson. Departamento de Salud y Medio Ambiente: Nuevo México, 1984. En: Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral Δ9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del Δ9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.
38. División de Ciencias de la Salud Comportamental: El programa de investigación terapéutica Lynn Pierson. Departamento de Salud y Medio Ambiente: Nuevo México. En: Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral Δ9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del Δ9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.
39. Junta de Farmacéutica, Estado de Tennessee: *Annual report: Evaluation of marijuana and tetrahydrocannabinol in the treatment of nausea and/or vomiting associated with cancer therapy unresponsive to conventional anti-emetic therapy: Efficacy and toxicity, 1983* [Informe anual: Evaluación de marihuana y tetrahidrocannabinol en el tratamiento de la náusea y/o el vómito asociados con la terapia para el cáncer que no responde a la terapia anti-emética convencional: Eficacia y toxicidad, 1983]. En: Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral Δ9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of*

state clinical trials [Efectos del cannabis fumado y del  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.

40. Kutner, M. H.: *Evaluation of the use of both marijuana and THC in cancer patients for the relief of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy after failure of conventional anti-emetic therapy: Efficacy and toxicity, as prepared for the Composite State Board of Medical Examiners, Georgia Department of Health, by physicians and researchers at Emory University, Atlanta, 1983* [Evaluación del consumo tanto de marihuana como de THC en pacientes de cáncer para el alivio de náusea y vómitos asociados con la quimioterapia para tratar el cáncer después del fracaso de terapia anti-emética convencional: Eficacia y toxicidad, elaborado por la Junta de Analistas Médicos del Estado, Departamento de Salud de Georgia, por médicos e investigadores en la Universidad Emory, Atlanta, 1983]. En: Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.

41. Departamento de Oncología Social, Unidad de Evaluación, Estado de Michigan: *Marihuana therapeutic research project, 1982* [Proyecto de investigación de Marihuana terapéutica, 1982]. En: Musty, R. E. y R. Rossi: *Effects of smoked cannabis and oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials* [Efectos del cannabis fumado y del  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la náusea y emesis después de la quimioterapia para tratar el cáncer: Un análisis de los ensayos clínicos del estado]. *J Cannabis Ther.* 2001; 1: pp. 29-56.

42. Chang, A. E., D. J. Shiling, R. C. Stillman, et al.: *A prospective evaluation of delta-9 tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy* [Una potencial evaluación de delta-9 tetrahidrocannabinol como antiemético en pacientes que reciben quimioterapia con adriamicina y citoxan]. *Cancer.* 1981; 47: pp. 1746-1751.

43. Merritt, J. C., W. J. Crawford, P. C. Alexander, et al.: *Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma* [Efecto de la marihuana sobre la presión intraocular y sanguínea en glaucoma]. *Ophthalmology.* 1980; 87: pp. 222-228.

44. Chang, A. E., D. J. Shiling, R. C. Stillman, et al.: *Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high dose methotrexate* [Delta-9-tetrahidrocannabinol como antiemético en pacientes de cáncer que reciben altas dosis de metotrexato]. *Ann Intern Med.* 1979; 91: pp. 819-824.

45. Crawford, W. J. y J. C. Merritt. *Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hypertension* [Efectos de tetrahidrocannabinol sobre la hipertensión arterial e intraocular]. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1979; 17: pp. 191-196.

46. Greenberg, I., J. Kuehnle, J. H. Mendelson, et al.: *Effects of marijuana use on body weight and caloric intake in humans* [Efectos del uso de marihuana sobre el peso corporal y el consumo calórico en seres humanos]. *Psychopharmacology.* 1976; 49: pp. 79-84.

47. Tashkin, D. P., B. J. Shapiro e I. M. Frank: *Acute pulmonary physiologic effects of smoked marijuana and oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol in healthy young men* [Efectos fisiológicos pulmonares agudos de fumar marihuana y consumir  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral en varones jóvenes saludables]. *N Engl J Med.* 1973; 289: pp. 336-341.

48. Hill, S.Y., R. Schwin, D. W. Goodwin, et al.: *Marihuana and pain* [Marihuana y dolor]. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974; 188: pp. 415-418.

49. Tashkin, D. P., B. J. Shapiro y I. M. Frank: *Acute effects of smoked marijuana and oral  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects* [Efectos agudos de fumar marihuana y  $\Delta$ 9-tetrahidrocannabinol por vía oral sobre la conductancia específica de las vías respiratorias en pacientes asmáticos]. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 109: pp. 420-428.

50. Tashkin, D. P., B. J. Shapiro, Y. E. Lee, *et al.*: *Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma* [Efectos de fumar marihuana en asma experimentalmente inducida]. *Am Rev Respir Dis.* 1975; 112: pp. 377-386.
51. Vachon, L., M. X. Fitzgerald, N. H. Solliday, *et al.*: *Single-dose effect of marijuana smoke: Bronchial dynamics and respiratory-center sensitivity in normal subjects* [Efectos de dosis únicas de marihuana fumada: Dinámicas bronquiales y sensibilidad del centro respiratorio en sujetos normales]. *N Engl J Med.* 1973; 288: pp. 985-989.
52. Hollister, L. E.: *Hunger and appetite after single doses of marijuana, alcohol, and dextroamphetamine* [Hambre y apetito después de dosis únicas de marihuana, alcohol y dextroanfetamina]. *Clin Pharmacol Ther.* 1971; 12: pp. 44-49.
53. Aggarwal, S. K., M. Kyashna-Tocha y G. T. Carter: *Dosing medical marijuana: Rational guidelines on trial in Washington State* [Dosificando la marihuana medicinal: Lineamientos racionales ensayados en el Estado de Washington]. *MedGenMed.* 2007; 9 (3): pp. 52.
54. Russo, E., M. L. Mathre, A. Byrne, *et al.*: *Chronic cannabis use in the compassionate investigational new drug program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis* [Consumo crónico de cannabis en el nuevo programa de investigación para la administración compasiva de drogas: Un análisis de beneficios y efectos adversos del cannabis clínico legal]. *J Cannabis Ther* 2001; 2: pp. 3-57.
55. Departamento de Justicia de los EE.UU., Agencia Antidroga: *In the matter of Lyle E. Craker, PhD* [En el caso de Lyle E. Craker, PhD]. Arlington, VA. *Docket N° 05—16*: pp. 1167, 2005.
56. Sección 21 del Código de los EE.UU., 812 01/22/02. Disponible en: [www.usdoj.gov/dea/pubs/csa/812.htm](http://www.usdoj.gov/dea/pubs/csa/812.htm). Información tomada el 28 de abril de 2009.
57. Investigación sobre Marihuana de la Asociación Multidisciplinaria para Estudios Psicodélicos (MAPS). 2008. Disponible en: [www.maps.org/mmj/mjabrams.html](http://www.maps.org/mmj/mjabrams.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
58. Randall, R. C. y A. M. O'Leary. *Marijuana Rx: The Patients' Fight for Medicinal Pot* [Prescripción de Marihuana: La Lucha de los Pacientes por la Marihuana Medicinal]. Nueva York: *Thunder's Mouth Press*, 1998.
59. Earlywine, M.: *Understanding Marijuana: A New Look at the Scientific Evidence* [Comprendiendo la Marihuana: Una Nueva Mirada a la Evidencia Científica]. Nueva York: *Oxford University Press*, 2002.
60. Abel, E. L.: *Marihuana, the First Twelve Thousand Years* [Marihuana, los Primeros Doce Mil Años]. Nueva York: *Plenum Press*, 1980.
61. O'Shaughnessy, W.B.: *On the preparations of the Indian hemp, or ganjah (Cannabis indica); their effects on the animal system in health, and their utility in the treatment of tetanus and other convulsive diseases* [Sobre las preparaciones del cáñamo indio, o ganjah (*Cannabis Índica*); sus efectos sobre el sistema animal en la salud, y su utilidad en el tratamiento del tétanos y otras enfermedades convulsivas]. *Trans Med Phys Soc Bengal* pp. 1838-1840; pp. 71-102; pp. 421-461. Disponible en: [www.mikuriya.com/s1\\_1.pdf](http://www.mikuriya.com/s1_1.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
62. Baker, D., G. Pryce, G. Giovannoni, *et al.*: *Therapeutic potential of cannabis* [Potencial terapéutico del cannabis]. *Lancet Neurol.* 2003; 2: pp. 291-298.
63. Joy, J.E., S. J. Watson y J. A. Benson (eds.): *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base* [Marihuana y Medicina: Evaluando los Fundamentos Científicos]. Washington, DC: *National Academy Press*, 1999.
64. Procedimientos de la Reunión Anual para 2008 de la Sesión de Estudiantes de Medicina de la Asociación Estadounidense de Médicos. 2008. Disponible en: [www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/15/a-08\\_mss\\_proceedings.pdf](http://www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm/15/a-08_mss_proceedings.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
65. Respaldos y declaraciones de apoyo a la marihuana medicinal. 2008. Disponible en: [http://www.mpp.org/assets/pdfs/download-materials/Mmj-Endorsements\\_0908-NOLOGO.pdf](http://www.mpp.org/assets/pdfs/download-materials/Mmj-Endorsements_0908-NOLOGO.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.

66. Carter, G. T. y B. Mirken: *Medical marijuana: Politics trumps science at the FDA* [Marihuana Medicinal: Dinámicas políticas se imponen sobre la ciencia en la FDA]. *MedGenMed*. 2006; 8 (2): pp. 46.
67. *General Comment N° 14. On the right to the highest attainable standard of health* [Comentario General N° 14. Derecho a disfrutar del más alto estándar posible de salud] (Artículo 12 del Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales); Comité sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales; UN doc.E/C.12/2000/4, 4 de julio de 2000.
68. *Conant vs. Walters*, 309 F.3d 629 (9th Cir 2002), certificado denegado (2003).
69. *California medical marijuana doctors face federal, professional scrutiny* [Médicos que administran marihuana medicinal en California enfrentan escrutinio federal y profesional]. Resumen de noticias de reportaje de *Associated Press. Join Together*, 6 de noviembre de 2006. Disponible en: [www.jointogether.org/news/headlines/inthenews/2006/california-medical-marijuana.html](http://www.jointogether.org/news/headlines/inthenews/2006/california-medical-marijuana.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
70. *Dr. Mikuriya's observations: 10 years of legalized medical marijuana in California* [Observaciones del Dr. Mikuriya: 10 años de marihuana medicinal legalizada en California]. *Counterpunch*, 4 de noviembre de 2006. Disponible en: <http://counterpunch.org/gardner11042006.html>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
71. Departamento de Salud Pública y Medio Ambiente de Colorado. 2008. Disponible en: [www.cdph.state.co.us/hs/Medicalmarijuana/marijuanaupdate.html](http://www.cdph.state.co.us/hs/Medicalmarijuana/marijuanaupdate.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
72. *Lawmaker addressing medical marijuana* [Legislador aborda la marihuana medicinal]. *Honolulu Star-Bulletin*, 1 de febrero de 2008. Disponible en: <http://starbulletin.com/2008/02/01/news/story09.html>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
73. *ACLU provides forum on pain and marijuana* [ACLU brinda foro para discutir sobre dolor y cannabis]. *Missoulia*, 1 de marzo de 2008. Disponible en: [www.missoulia.com/articles/2008/03/02/news/local/news03.txt](http://www.missoulia.com/articles/2008/03/02/news/local/news03.txt). Información tomada el 28 de abril de 2009.
74. *Federal government stands in the way of a state-run medical marijuana distribution* [Gobierno federal obstaculiza la distribución de marihuana medicinal operada por el estado]. *Apelación de Nevada*, 4 de febrero de 2008. Disponible en: [www.nevadaappeal.com/article/20080204/NEWS/440177627](http://www.nevadaappeal.com/article/20080204/NEWS/440177627). Información tomada el 28 de abril de 2009.
75. Departamento Servicios Humanos: Datos del Programa de Marihuana para Uso Médico de Oregon (OMMP), 2008. Disponible en: <http://oregon.gov/DHS/ph/ommp/data.shtml>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
76. *For more than 300 Rhode Islanders, marijuana provides legal relief* [Para más de 300 residentes de Rhode Island, la marihuana brinda alivio legal]. *Providence Journal*, 9 de setiembre de 2007. Disponible en: [www.projo.com/news/content/medical\\_marijuana\\_09-09-07\\_SS6OB77.15d6f0a.html](http://www.projo.com/news/content/medical_marijuana_09-09-07_SS6OB77.15d6f0a.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
77. *The new reefer madness: Arresting people in pain* [La nueva locura canábica: Arrestando a personas en estado de dolor]. *Seattle Times*, 23 de julio de 2008. Disponible en: [http://seattletimes.nwsourc.com/html/opinion/2008066765\\_rams23.html](http://seattletimes.nwsourc.com/html/opinion/2008066765_rams23.html). Información tomada el 28 de abril de 2009.
78. Sanciones penales de la DEA para marihuana. 2008. Disponible en: [www.dea.gov/agency/penalties.htm](http://www.dea.gov/agency/penalties.htm). Información tomada el 28 de abril de 2009.
79. *Gonzales vs. Raich*, 125 S. Ct. 2195 (2005).
80. Meade, M. y R. Earickson: *Medical Geography* [Geografía Médica]. Nueva York: *Guilford Press*, 2000.
81. Rosenberg, M. W.: *Linking the geographical, the medical and the political in analysing health care delivery systems* [Vinculando lo geográfico, lo médico y lo político al analizar los sistemas de prestación de atención en salud]. *Soc Sci Med*. 1988; 26: pp. 179-186.

82. Joseph, A. E. y D. R. Phillips: *Accessibility and Utilization: Geographical Perspectives on Health Care Delivery* [Accesibilidad y Utilización: Perspectivas Geográficas sobre Prestación de Servicios de Salud]. Nueva York: *Harper & Row*, 1984.
83. University of Washington Medical Center Policy 80.15. 2002. *Guidance to Physicians Regarding Medical Marijuana, effective March 2002* [Guía para Médicos en Relación al Cannabis Medicinal, vigente desde marzo de 2002]. Disponible en: [http://students.washington.edu/sunila/MMJ\\_memo\\_UW.pdf](http://students.washington.edu/sunila/MMJ_memo_UW.pdf). Información tomada el 28 de abril de 2009.
84. Capítulo 69.51A RCW. Cannabis medicinal. 2008 (enmienda más reciente). Disponible en: <http://apps.leg.wa.gov/RCW/default.aspx?Cite=69.51A>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
85. Aggarwal, S., G. T. Carter y J. Steinborn: *Clearing the air: What the latest Supreme Court decision regarding medical marijuana really means* [Despejando la atmósfera: Lo que realmente significa la más reciente decisión de la Corte Suprema en relación al cannabis de uso medicinal]. *Am J Hosp Palliat Care*. 2005; 22(5): pp. 327-329.
86. Russo, E. B.: *The role of cannabis and cannabinoids in pain management*. En: Weiner RS (ed.): *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians* [La función del cannabis y los cannabinoides en el manejo del dolor]. En: Weiner, R. S. (ed.): *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians* [Manejo del Dolor: Una Guía Práctica para Profesionales Clínicos]. 6ta edición. Nueva York: *CRC Press*, 2002.
87. Paulozzi, L. J.: *Opioid analgesic involvement in drug abuse deaths in American metropolitan areas* [Participación de analgésicos opiáceos en muertes por abuso de drogas en áreas metropolitanas de los EE.UU.]. *Am J Public Health*. 2006; 96: pp. 1755-1757.
88. Mikuriya, T. H.: *Cannabis: A unique immunoanalgesic* [Cannabis: Un inmunoanalgésico singular]. Afiche en la Reunión de la Sociedad Estadounidense para Tratamiento del Dolor en 2006, San Antonio, CA.
89. Armentano, P.: *Cannabis, mental health and context: The case for regulation* [Cannabis, salud mental y contexto: El argumento en favor de la regulación]. *National Organization for the Reform of Marijuana Laws Health Report*, 2006.
90. Erowid, E.: *Cannabis & psychosis: A guide to current research about cannabis and mental health* [Cannabis y psicosis: Una guía de las investigaciones actuales sobre cannabis y salud mental]. *Erowid Extracts*. 2005; 8: pp. 4-7.
91. Gardner, D.: *How science is skewed to fuel fears of marijuana* [Maneras en que la ciencia está sesgada para alimentar temores respecto a la marihuana]. *The Ottawa Citizen*. 20 de marzo de 2005.
92. Mirken, B. y M. Earleywine: *The cannabis and psychosis connection questioned: A comment on Fergusson et al* [Cuestionamiento de la conexión entre el cannabis y la psicosis: Un comentario del trabajo de Fergusson et al]. *Addiction*. 2005; 100: pp. 714-715; respuesta del autor, pp. 715-716.
93. Consejo de Asesores sobre el Abuso de Drogas: *Further consideration of the classification of cannabis under the Misuse of Drugs Act 1971* [Consideración de la clasificación del cannabis según la Ley sobre Abuso de Drogas de 1971]. Londres: *Home Office*, 2005. Disponible en: <http://drugs.homeoffice.gov.uk/publication-search/acmd/cannabis-reclass-2005?view=Binary>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
94. Consejo de Asesores sobre el Abuso de Drogas: *Cannabis: Classification and public health* [Cannabis: Clasificación y salud pública]. Londres: *Home Office*, 2008. Disponible en: <http://drugs.homeoffice.gov.uk/publication-search/acmd/acmd-cannabis-report-2008?view=Binary>. Información tomada el 28 de abril de 2009.
95. Hashibe, M., H. Morgenstern, Y. Cui, et al.: *Marijuana use and the risk of lung and upper aerodigestive tract cancers: Results of a population-based case-control study* [Consumo de cannabis y riesgo de cáncer pulmonar y del tracto aerodigestivo superior: Resultados de un estudio de control de casos basado en la población]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15(10): pp. 1829-1834. Datos incluidos presentados también en: Tashkin, D. P., Z. Zhang, S. Greenland, et al.: *Marijuana use and lung cancer: Results of a case-control study* [Consumo de Cannabis y cáncer pulmonar: Resultados de un estudio de control de casos]. Presentado en la Conferencia

Internacional de la Sociedad Torácica Estadounidense, San Diego, CA, 19-24 de mayo de 2006. Datos presentados también en: Morgenstern, H., S. Greenland, Z. Zhang, *et al.*: *Marijuana use and cancers of the lung and upper aerodigestive tract: Results of a case-control study* [Consumo de cannabis y riesgo de cáncer pulmonar y del tracto aerodigestivo superior: Resultados de un estudio de control de casos]. Presentado en el 15avo Simposio Anual sobre Canabinoides de la Sociedad Internacional de Investigación en Canabinoides (ICRS), Clearwater Florida, 24-27 de junio de 2005.

96. Melamed, R.: *Cannabis and tobacco smoke are not equally carcinogenic* [El humo de cannabis y de tabaco no son igualmente cancerígenos]. *Harm Reduction J.* 2005; 2: p. 21.

97. Carter, G. T. y V. Ugalde: *Medical marijuana: Emerging applications for the management of neurologic disorders* [Cannabis medicinal: Aplicaciones emergentes para el manejo de desórdenes neurológicos]. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2004; 15: pp. 943-954.

98. Russo, E. y G. Guy: *A tale of two cannabinoids: The therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol* [Una historia de dos canabinoides: La justificación terapéutica para combinar el tetrahidrocanabinol y el canabidiol]. *Med Hypotheses.* 2006, 66 (2): pp. 234-246.

99. McPartland, J.M. y P. L. Pruitt: *Side effects of pharmaceuticals not elicited by comparable herbal medicines: The case of tetrahydrocannabinol and marijuana* [Efectos colaterales de productos farmacéuticos no obtenidos por medicinas herbales comparables: El caso del tetrahidrocanabinol y el cannabis]. *Altern Ther Health Med.* 1999; 5: pp. 57-62.

100. Carter, G. T. y P. Weydt: *Cannabis: Old medicine with new promise for neurological disorders* [Cannabis: Medicina antigua da esperanzas para tratar desórdenes neurológicos]. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002; 3 (3): pp. 437-440.

101. Amtmann, D., P. Weydt, K. L. Johnson, *et al.*: *Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis* [Encuesta sobre consumo de cannabis en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica]. *Am J Hosp Palliat Care.* 2004; 21 (2): pp. 95-104.

102. Carter, G.T. y B. S. Rosen: *Marijuana in the management of amyotrophic lateral sclerosis* [Cannabis en el manejo de la esclerosis lateral amiotrófica]. *Am J Hosp Palliat Care.* 2001; 18(4): pp. 264-270.

103. Fusar-Poli, P., J. A. Crippa, S. Bhattacharyya, *et al.*: *Distinct effects of  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on neural activation during emotional processing* [Efectos diferenciados del  $\Delta$ 9-tetrahidrocanabinol y canabidiol sobre la activación neural durante el procesamiento emocional]. *Arch Gen Psychiatry.* 2009, 66: pp. 95-105.

104. Gieringer, D. H., E. Rosenthal y G. T. Carter (eds.): *Marijuana Medical Handbook: Practical Guide to Therapeutic Uses of Marijuana* [Manual Médico del Cannabis: Guía Práctica para Usos Terapéuticos del Cannabis]. Oakland, CA: *Quick American Press*, 2008: pp. 174-177.

105. Gorman, D. M. y C. J. Huber: *Do medical cannabis laws encourage cannabis use?* [¿Estimulan el consumo de cannabis las leyes sobre cannabis medicinal?] *Int J Drug Policy.* 2007; 18 (3): pp. 160-167.