

Cannabis Medicinal

División Sustancias Controladas



**Ministerio
de SALUD**

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	2
2. Riesgos y efectos adversos del consumo de cannabis.....	5
3. Registro y Prescripción de Medicamentos.....	7
4. Usos médicos de cannabinoides.....	9
5. Efectos adversos de cannabinoides medicinales.....	12
6. Usos médicos aprobados de cannabinoides.....	14
7. Conclusiones y recomendaciones.....	16
8. Bibliografía.....	18

1. Introducción

Este informe está basado en el Informe Anual de la Junta Internacional de Estupefacientes de 2018, en el cual se reitera que los tratados internacionales de fiscalización de drogas, limitan el uso de sustancias sometidas a fiscalización, incluido el cannabis y sus derivados, exclusivamente a fines médicos y científicos. En el capítulo I, del mencionado informe, se exponen los requisitos para la fiscalización del cannabis y los cannabinoides medicinales, se ofrece un panorama general de los usos médicos de los cannabinoides y de los sistemas de registro farmacéutico conexos, y se resaltan los efectos adversos del consumo de cannabis tanto a corto como a largo plazo

A lo largo de la historia de la humanidad, las sociedades han mostrado diversos grados de tolerancia, permisividad y control con respecto al uso de sustancias psicoactivas. Algunas de esas sustancias, como el tabaco y el alcohol, han sido reguladas en forma más o menos estricta en la mayoría de las sociedades. Otras sustancias que se han considerado perjudiciales han sido sometidas a un estricto control. Este es el caso de los estupefacientes y las sustancias sicotrópicas, que son objeto de fiscalización en los tratados de fiscalización internacional de drogas.

El cannabis y sus derivados figuran en las Listas I y IV de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes enmendada por el Protocolo de 1972, porque generan dependencia y su consumo tiene consecuencias adversas para la salud pública [1]. El consumo de cannabis que se inicia durante la adolescencia puede dañar el desarrollo cerebral en un momento de gran vulnerabilidad. Las consecuencias son, entre otras: enfermedades mentales como psicosis, deficiencias de rendimiento cognitivo y educativo, perturbaciones del desarrollo en adolescentes, efectos adversos en el desarrollo del feto y lesiones causadas por colisiones de vehículos de motor.

De acuerdo con la Convención antes mencionada se entiende por “planta de cannabis” a toda planta del género cannabis y se entiende por “cannabis y sus derivados” a todos los productos extraídos de la planta de cannabis. Los productos de la planta de cannabis incluyen las sumidades floridas (marihuana), la resina de cannabis prensada (hachís), los aceites de cannabis, los extractos de cannabis, las tinturas y los preparados comestibles (por ejemplo, infusiones, galletas y chocolates).

Los cannabinoides son sustancias que se encuentran únicamente en la planta de cannabis. Se estima que hay 104 cannabinoides naturales diferentes, pero los dos que más se han estudiado son el THC y el CBD. El THC produce los efectos psicoactivos, como la euforia, la relajación y la agudización de experiencias sensoriales, que buscan los consumidores de cannabis con fines “recreativos”. Mientras que el CBD tiene pocos efectos psicoactivos, pero puede moderar los efectos psicoactivos del THC a la vez que cuenta con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores.

En su informe anual correspondiente a 2017 [2], la JIFE volvió a examinar la terminología relacionada con el uso médico de los cannabinoides. En consecuencia, se ha definido, por “cannabinoides medicinales” solo a los cannabinoides extraídos de la planta o sintetizados, cuya seguridad y eficacia ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados, y para los que se ha expedido una Autorización para su uso como medicamentos aprobados por parte de las autoridades regulatorias de medicamentos de cada país.

En el capítulo I del Informe Anual 2018, de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, se describen las condiciones en que los tratados internacionales permiten el uso médico de cannabinoides. El capítulo también contiene una breve reseña de las pruebas sobre la seguridad y eficacia de los cannabinoides para diversos tipos de usos médicos. Además, se describen los puntos fuertes y las limitaciones de distintos enfoques regulatorios para permitir

el uso médico de los cannabinoides, en particular el riesgo de desviación del cannabis para su consumo con fines no médicos.

Los Gobiernos que permiten el uso del cannabis con fines médicos deben velar por que sea recetado por profesionales médicos competentes de conformidad con la buena práctica médica y sobre la base de pruebas científicas sólidas. El uso de cannabinoides con fines médicos debe aprobarse basándose en pruebas científicas sobre su calidad, seguridad y eficacia para usos médicos obtenidas mediante ensayos clínicos controlados. Los cannabinoides medicinales aprobados deben ser recetados por un médico y suministrados por un farmacéutico. Los Gobiernos deben vigilar a quienes extienden las recetas, a quienes suministran las sustancias y a los pacientes para garantizar que los cannabinoides no sean desviados a un uso no médico o a un uso indebido [3].

2. Riesgos y efectos adversos del consumo de cannabis

Efectos adversos a corto plazo

Entre los efectos adversos a corto plazo del consumo de cannabis podemos contar la intoxicación, acompañada de trastornos de conciencia, cognitivos, de percepción, del estado afectivo o del comportamiento y de las funciones psicofisiológicas. Adicionalmente pueden ocurrir ataques de pánico, alucinaciones y vómitos en personas que consumen la sustancia por primera vez. Además de los aspectos mencionados anteriormente, el consumo de cannabis puede desencadenar episodios coronarios en los fumadores de cannabis más jóvenes.

Todos estos efectos adversos que afectan el comportamiento producen una obvia reducción de la capacidad para conducir y aumentan del riesgo de lesiones por accidentes de tránsito, de 1,3 veces a 2,0 veces más. Asimismo el consumo de cannabis puede producir efectos adversos en el feto si la madre fuma cannabis durante el embarazo.

Efectos adversos a largo plazo

El consumo de cannabis habitual a largo plazo produce otros riesgos fisiológicos adicionales a los efectos adversos a corto plazo. Entre ellos podemos contar alteraciones de la función respiratoria como bronquitis crónica o aguda, y lesiones en las células de revestimiento bronquial; alteraciones cardiacas como infartos agudos de miocardio y accidentes cerebrovasculares en consumidores de cannabis jóvenes; y un aumento en la incidencia de cáncer si se consume junto a tabaco.

Efectos sicosociales

Pero el consumo de cannabis no solo representa riesgos fisiológicos, sino que también hay una variedad de efectos sicosociales que impactan a sus

consumidores a nivel personal y en su relación con la sociedad. En ese sentido quizás el efecto mas directo es la aparición de dependencia respecto al consumo de cannabis, el riesgo de dependencia es de 1 de cada 10 entre los que lo han consumido alguna vez, 1 de cada 6 en consumidores adolescentes y 1 de cada 3 en consumidores diarios. Asimismo, existe una relación dosis-reacción entre el consumo de cannabis en la adolescencia y el riesgo de padecer síntomas psicóticos o esquizofrenia en la adultez temprana, esto ocurre junto a un aumento en la gravedad y persistencia de los efectos adversos generados por el cannabis en adolescentes respecto a los efectos generados en adultos. Por otro lado el consumo diario de cannabis en la adolescencia y la adultez temprana esta asociado a un mayor riesgo de abandono escolar temprano, trastornos cognitivos, uso ilícito de otras drogas, síntomas depresivos y pensamientos y comportamiento suicidas.

3. Registro y Prescripción de Medicamentos

Fumar cannabis no es una forma médicamente aceptable de obtener dosis normalizadas de cannabinoides por dos razones: en primer lugar, las plantas de cannabis varían en cuanto a su composición, lo que hace que sea difícil recetar dosis específicas [4]; y en segundo lugar, los pacientes pueden inhalar sustancias carcinogénicas y toxinas presentes en el humo de cannabis, con los consiguientes riesgos para la salud [5].

Por otro lado, los intentos de comercializar y promover el uso médico de productos de cannabis como "medicinas a base de hierbas" son incompatibles con la clasificación del cannabis y sus derivados en la Convención de 1961 y el Convenio de 1971 [6].

Los cannabinoides de calidad farmacéutica deben ser aprobados por el sistema de reglamentación farmacéutica del país para usos médicos claramente definidos. Debe demostrarse la especificidad farmacológica de los cannabinoides para tratar afecciones médicas definidas, a fin de evitar que se usen para tratar afecciones en tratamientos con pocas pruebas de que son eficaces. Los cannabinoides aprobados siguiendo estas pautas son el mejor modo de suministrar dosis normalizadas y de buena calidad de sustancias conocidas para usos médicos [7].

Las autoridades regulatorias de medicamentos de los Ministerios de Salud expiden una Autorización para el uso médico de un medicamento cuando existen pruebas de que se ha producido con el nivel de calidad y seguridad que se requiere. Esas autoridades también exigen pruebas de ensayos clínicos controlados aleatorizados que demuestren que el medicamento es seguro y eficaz, es decir, que es más eficaz que un placebo o tan eficaz como un tratamiento activo cuando se emplea para tratar a pacientes que tienen una afección determinada [8].

Luego de ser aprobada una sustancia para uso médico por la autoridad regulatoria de medicamentos, las facultades de medicina y las sociedades clínicas suelen preparar guías de práctica clínica para su uso. Esas guías están diseñadas para ayudar a quienes prescriben a incorporar de la mejor manera el uso de fármacos nuevos en la práctica clínica, indicando, por ejemplo, los trastornos para los que pueden emplearse, si se utilizarán como tratamientos de primera línea o de líneas posteriores, y si se utilizarán como adyuvantes o monoterapias.

Una vez que un medicamento obtiene una licencia para su uso con fines médicos, las autoridades sanitarias pueden vigilar los efectos adversos en los pacientes que lo consumen. La vigilancia posterior a la comercialización (Farmacovigilancia), es necesaria para detectar efectos adversos poco frecuentes, aunque graves, que tal vez no se detectaron en los ensayos clínicos realizados para obtener la licencia de uso médico del producto. Los ensayos clínicos suelen ser a corto plazo y se llevan a cabo en grupos de pacientes sometidos a un estricto proceso de selección. Cabe la posibilidad de que solo salgan a la luz efectos adversos menos comunes cuando el medicamento se haya empleado para tratar a un gran número de pacientes no seleccionados.

4. Usos médicos de cannabinoides

Los derivados de cannabis medicinal (extractos, aceites, tinturas, etc) que se prescriben en muchos países con la convicción de que aliviarán una amplia variedad de síntomas, a menudo no cuentan con pruebas fidedignas de que sean seguros o eficaces. En muchos casos no está claro qué cannabinoides contienen esos productos (principios activos y posología), cuál es la mejor vía de administración ni cuáles pueden ser sus efectos adversos. Cuando estos productos son utilizados de esta manera, los pacientes pueden confundir los efectos eufóricos agudos de los cannabinoides con la eficacia medicinal a largo plazo [9].

Los resultados de algunos ensayos clínicos controlados sugieren que algunos cannabinoides pueden aliviar los síntomas de ciertas enfermedades, pero no actuar sobre las enfermedades que los causan [10]. Esos cannabinoides se usan principalmente en combinación con otros fármacos y normalmente solo si un paciente no ha respondido a otros tratamientos aprobados para su afección. Los cannabinoides no son un tratamiento de primera línea para ninguna de esas afecciones. El siguiente resumen de las pruebas de la eficacia de los cannabinoides para usos médicos se basa en una revisión sistemática de la bibliografía [11].

Dolor neuropático y espasticidad en la esclerosis múltiple

En ensayos clínicos aleatorizados se ha comparado la eficacia del nabiximol (que contiene cantidades iguales de THC y CBD) con un placebo en el tratamiento de los espasmos musculares y el dolor neuropático en pacientes con esclerosis múltiple. Los pacientes a los que se administró nabiximol registraron menor espasticidad muscular que aquellos que recibieron un placebo, aunque las diferencias en la espasticidad muscular detectadas por los médicos fueron marginales [12].

En revisiones sistemáticas de los ensayos se ha concluido que el nabiximol reduce el dolor neuropático más que un placebo en pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, los cannabinoides fueron solo marginalmente más eficaces que un placebo: el 21 % de los pacientes que recibieron el cannabinoide y el 17 % de los que recibieron un placebo declararon haber experimentado una reducción del 50 % en el dolor [13].

No se han realizado ensayos para comparar los efectos analgésicos de los cannabinoides con otros analgésicos como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Epilepsia infantil intratable

En ensayos controlados aleatorizados se ha comparado la frecuencia de los ataques epilépticos en niños con síndromes de Dravet y de Lennox-Gastaut (formas genéticas poco corrientes de la epilepsia) a los que se administró CBD o un placebo, además de otros medicamentos contra la epilepsia. El CBD produjo una mayor reducción de la frecuencia de los ataques que el placebo, pero se necesitan más ensayos clínicos para determinar las dosis de CBD necesarias para reducir los ataques con la menor cantidad de efectos adversos [14]. También se requieren ensayos clínicos para evaluar la eficacia del CBD en el tratamiento de otros tipos de epilepsia en niños y adultos.

Los cannabinoides como antieméticos

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados para determinar si el THC administrado por vía oral es más eficaz para reducir náuseas y vómitos que un placebo u otro medicamento antiemético en pacientes de cáncer cuyas náuseas y vómitos son causados por la quimioterapia. Las revisiones sistemáticas han llegado a diferentes conclusiones sobre su eficacia, que van desde un examen de la organización Cochrane, que llegó a la conclusión de que las pruebas eran poco fiables [15], hasta un estudio en el que se encontraron “pruebas concluyentes” de que el THC, o un cannabinoide de efectos similares, era más eficaz para

reducir las náuseas y los vómitos que un placebo o que el medicamento antiemético con el que se lo comparó [16].

Una limitación importante de esos ensayos es que el THC se comparó con un medicamento que ya no se emplea y que es mucho menos eficaz para controlar las náuseas y los vómitos que los medicamentos más nuevos [17]. Se han realizado muy pocos ensayos clínicos para comparar los efectos del THC con medicamentos como el ondansetrón [18].

Estimulación del apetito

En 1992, el THC se aprobó en los Estados Unidos de América para su uso como estimulante del apetito en el tratamiento de la emaciación relacionada con el sida. Las revisiones sistemáticas han llegado a la conclusión de que los ensayos clínicos proporcionan pruebas poco convincentes sobre el uso del THC como estimulante del apetito debido a un riesgo considerable de sesgo en esos ensayos [19]. Además, hay escasa necesidad clínica de estimular el apetito de los pacientes de sida porque pocas personas infectadas con el VIH desarrollan emaciación relacionada con el sida si se las trata con medicamentos antirretrovirales muy activos. Hay otros trastornos médicos en los que puede ser necesario estimular el apetito, como por ejemplo el cáncer y la anorexia nerviosa, pero las pruebas sobre el uso de cannabinoides con fines médicos para esos trastornos son poco convincentes [20].

5. Efectos adversos de cannabinoides medicinales

Efectos adversos a corto plazo

Solo se han realizado evaluaciones a corto plazo de los efectos adversos del uso de cannabinoides medicinales. En ensayos clínicos controlados aleatorizados de cannabinoides para el tratamiento de náuseas y vómitos se han evaluado los efectos adversos durante un período de entre 1 y 6 días, en tanto que los ensayos sobre apetito, dolor y espasticidad en la esclerosis múltiple han durado de 8 a 15 semanas [21].

Un análisis de los episodios adversos en 79 ensayos clínicos aleatorizados del uso de cannabinoides para el tratamiento de las afecciones mencionadas más arriba indicó que los pacientes a los que se administraron cannabinoides tenían unas tres veces más probabilidades que los pacientes que recibieron un placebo de sufrir un episodio adverso, casi tres veces más probabilidades de detener el tratamiento a causa de episodios adversos y un 40 % más de probabilidades de comunicar haber sufrido un episodio adverso grave. Los episodios adversos registrados con mayor frecuencia por los pacientes a los que se administraron cannabinoides medicinales fueron mareos, sequedad de boca, desorientación, euforia, confusión y somnolencia [22].

Efectos adversos a largo plazo

Se dispone de muy poca información sobre los efectos adversos del consumo de cannabinoides en forma habitual (por ejemplo, a diario) con fines médicos durante varios meses o años [23]. La dependencia del cannabis es una consecuencia probable del consumo de cannabinoides con fines médicos a largo plazo [24]. Es razonable suponer, a la luz de la experiencia con otras drogas, que el riesgo de dependencia en el caso de pacientes con dolor crónico que consumen cannabinoides diariamente durante varios meses sería mayor que el riesgo en pacientes que usan THC para el tratamiento de náuseas inducidas por

la quimioterapia durante una semana o menos. Sin embargo, no se dispone de datos sobre esos riesgos.

El hábito de fumar cannabis a largo plazo está relacionado con un mayor riesgo de bronquitis crónica, pero no hay pruebas concluyentes de que aumente el riesgo de contraer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica si se fuma cannabis diariamente [25]. Los riesgos respiratorios del consumo de cannabis con fines no médicos [26] surgen porque en muchos casos los consumidores lo fuman con tabaco o son fumadores de tabaco [27]. El paciente que ingiere cannabinoides medicinales por vía oral evitaría esos daños respiratorios.

El consumo diario de cannabis a largo plazo con fines no médicos se ha relacionado con pérdida de memoria y de atención, así como de capacidad para la adopción de decisiones y planificación en adolescentes y adultos jóvenes. Esos efectos pueden ser motivo de preocupación en pacientes con trastornos neurológicos, en quienes el consumo habitual de cannabinoides podría empeorar las disfunciones cognitivas causadas por esos trastornos [28].

El consumo diario de cannabis puede provocar síntomas y trastornos psicóticos en personas jóvenes, especialmente en aquellas con una historia personal o familiar de esos trastornos. No se dispone de datos sobre el riesgo de psicosis en pacientes mayores que consumen cannabinoides. Se recomienda a las personas con una historia personal o familiar de psicosis que eviten el consumo de cannabinoides [29,30]. El cannabinoide no psicoactivo, CBD, puede tener efectos antipsicóticos que requieren más investigación.

Los riesgos cardiovasculares del consumo a largo plazo de cannabis y cannabinoides puede suscitar preocupación en pacientes mayores que corren un riesgo más elevado de padecer enfermedades cardiovasculares [31]. Es preciso realizar investigaciones epidemiológicas de los efectos cardiovasculares en pacientes que consumen cannabinoides con fines médicos.

6. Usos médicos aprobados de cannabinoides

Varios países, principalmente de Europa y América del Norte, permiten el uso de cannabinoides con fines médicos (Tabla 1). La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, por ejemplo, ha aprobado el uso de varios cannabinoides con fines médicos. En 1985 aprobó un THC sintético, el dronabinol (Marinol), para su uso como antiemético en pacientes de cáncer sometidos a quimioterapia. La nabilona (Cesamet), un cannabinoide sintético (con efectos semejantes a los del THC), fue aprobada en 1992 en forma de cápsulas como estimulante del apetito en pacientes con emaciación relacionada con el sida [32]. En junio de 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos aprobó el uso de un producto de CBD (Epidiolex) para tratar a pacientes a partir de los 2 años de edad con síndromes de Lennox-Gastaut y de Dravet.

Tabla 1 – Cannabinoides con usos médicos aprobados

Cannabinoide	Composición	Nombre comercial	Vía de administración	Indicación
Dronabinol	Delta-9-THC Sintético	Marinol	Vía oral, en cápsulas	Náuseas y vómitos
Nabilona	Cannabinoide sintético que imita los efectos del THC	Cesamet	Vía oral, en cápsulas	Náuseas y vómitos; estimulación del apetito
Nabiximol	Extracto de cannabis con dosis iguales de THC y cannabidiol (CBD)	Sativex	Vía oral, en aerosol para mucosas	Espasticidad muscular y dolor en la esclerosis múltiple
Cannabidiol	Cannabidiol extraído de plantas de cannabis	Epidiolex	Aceite de uso oral	Epilepsia en los síndromes de Lennox-Gastaut y Dravet para pacientes a partir de 2 años de edad

No obstante, ni el dronabinol ni la nabilona se han usado en forma generalizada en los Estados Unidos, pues resulta difícil lograr efectos terapéuticos en pacientes sin que se produzcan efectos secundarios adversos [33]. Cuando se toma THC por vía oral, sus efectos comienzan a sentirse en forma demorada; a menudo los pacientes no reciben suficiente THC para lograr un efecto terapéutico o reciben demasiado y experimentan efectos secundarios adversos [34].

En varios países, como el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, se ha aprobado el uso de nabiximol (Sativex) para tratar espasmos musculares en pacientes de esclerosis múltiple [35], pero no se ha usado en forma generalizada, en parte debido a la falta de subsidios públicos, lo que aumenta el costo que representan estos tratamientos para los pacientes.

7. Conclusiones y recomendaciones

El uso de cannabinoides con fines médicos está permitido con arreglo a los tratados de fiscalización internacional de drogas únicamente si los Estados cumplen los requisitos de los tratados que se han concebido para impedir la desviación a fines no médicos.

Los tratados exigen que los Estados expidan licencias, permisos o autorizaciones y controlen la producción de cannabis para su uso con fines médicos, presenten previsiones de las necesidades nacionales de cannabis para fines médicos y velen por que el uso de los “cannabinoides medicinales” esté en conformidad con las pruebas sobre su seguridad y eficacia y se realice con supervisión médica. La adopción de esas medidas también debería contribuir a mantener la integridad del sistema de regulación farmacéutica.

Los estudios recientes de los datos obtenidos de ensayos clínicos indican que:

- a) existen pocas pruebas de que el dronabinol pueda ser útil para el tratamiento de náuseas y vómitos en enfermos de cáncer;
- b) existen pruebas limitadas de que el nabiximol pueda servir para tratar el dolor neuropático y la espasticidad muscular en pacientes con esclerosis múltiple;
- c) existen pruebas limitadas de que el CBD pueda reducir la frecuencia de los ataques de algunos síndromes genéticos de epilepsia infantil intratable.

Los cannabinoides no son un tratamiento de primera línea para ninguna de esas afecciones. Las pruebas de que los cannabinoides pueden aliviar los síntomas de algunas enfermedades no justifican la inhalación del cannabis “con fines médicos”. Fumar un producto vegetal sin refinar no es una manera segura ni fiable de obtener una dosis normalizada de cannabinoides.

El control deficiente de los programas de uso medicinal de cannabinoides puede tener efectos adversos en la salud pública. Puede llevar al aumento del consumo de cannabis con fines no médicos entre los adultos y contribuir a la legalización del consumo de cannabis con fines no médicos, porque debilita la percepción pública de los riesgos del consumo de cannabis y reduce la preocupación de la población acerca de la legalización del consumo de cannabis con fines no médicos (llamado “recreativo”), que es contrario a los tratados de fiscalización internacional de drogas.

Los Gobiernos deberían limitar las indicaciones de uso médico a aquellos casos respecto de los cuales se tienen pruebas de eficacia, a través de ensayos clínicos, restringir el uso únicamente a cannabinoides medicinales, y vigilar la prescripción médica y el uso de cannabinoides para reducir al mínimo su desviación y uso indebido.

Los Gobiernos que permiten el uso medicinal de cannabinoides deberían vigilar y evaluar los efectos de los programas. Esa vigilancia debería incluir la reunión de datos sobre el número de pacientes que usan cannabinoides, las afecciones médicas para las que los usan, evaluaciones de sus beneficios realizadas por los pacientes y por los médicos, y tasas de episodios adversos. Además, los Gobiernos deberían vigilar también el alcance de la desviación de cannabinoides hacia usos no médicos y, en particular, la desviación para el consumo por parte de menores [36].

8. Bibliografía

1. OMS, The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (Ginebra, 2016). Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupeficientes
2. Reporte Anual 2017, Junta Internacional de Fiscalización de Estupeficientes https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2017/Annual_Report/S_2017_AR_ebook.pdf
3. Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupeficientes https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf
4. EMCDDA, Cannabis Legislation in Europe: An Overview (Luxemburgo, Oficina de Publicaciones de la Unión Europea, 2018), pág. 7.
5. Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de los Estados Unidos de América, The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for research (Washington D.C., National Academies Press, 2017).
6. Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupeficientes https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf
7. Jennifer H. Martin, Yvonne Bonomo y Adrian D. B. Reynolds, "Compassion and evidence in prescribing cannabinoids: a perspective from the Royal Australasian College of Physicians", en Medical Journal of Australia, vol. 208, núm. 3 (febrero de 2018).
8. Odilia Osakwe, "Pharmaceutical regulation: the role of Government in the business of drug discovery", en Social Aspects of Drug Discovery, Development and Commercialization, Odilia Osakwe y Syed A. - A. Rizvi, editores (Londres, Elsevier, 2016); y Lembit Rägo y Budiono Santoso, "Drug regulation: history, present and future", en Drug Benefits and Risks: An International Textbook of Clinical Pharmacology, 2ª edición revisada, Chris J. van Boxtel, Budiono Santoso e I. Ralph Edwards, editores (Uppsala, Suecia, Centro de Vigilancia de Uppsala, 2008)

9. Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupefacientes https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf
10. Vincenzo Di Marzo y Luciano De Petrocellis, "Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine", en *Annual Review of Medicine*, vol. 57 (2006), págs. 553 a 574; Instituto de Medicina, *Marijuana and Medicine: Assessing the Science Base* (Washington D.C., National Academies Press, 1999); *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*.
11. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*; y Penny F. Whiting y otros, "Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis", en *Journal of the American Medical Association*, vol. 313, núm. 24 (junio de 2015), págs. 2456 a 2473.
12. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*; Whiting y otros, "Cannabinoids for medical use"; y John Zajicek y otros, "Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial", en *The Lancet*, vol. 362, núm. 9395 (noviembre de 2003), págs. 1517 a 1526.
13. Martin Mücke y otros, "Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults", en *Cochrane Database of Systematic Reviews*, núm. 3 (2018).
14. Emily Stockings y otros, "Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence", en *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, vol. 89, núm. 7 (julio de 2018).
15. Whiting y otros, "Cannabinoids for medical use".
16. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*
17. *Marijuana and Medicine*; y Rudolph M. Navari, "Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments", en *Drugs*, vol. 69, núm. 5 (marzo de 2009), págs. 515 a 533.

18. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids; y Navari, "Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting".
19. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids; y Whiting y otros, "Cannabinoids for medical use"
20. The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids
21. Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupefacientes https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf
22. Whiting y otros, "Cannabinoids for medical use"
23. Tongtong Wang y otros, "Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review", en Canadian Medical Association Journal, vol. 178, núm. 13 (junio de 2008), págs. 1669 a 1678
24. Wayne Hall, Louisa Degenhardt y Michael Lynskey, The Health and Psychological Effects of Cannabis Use, Monograph Series, núm. 44, 2ª edición (Canberra, Departamento de Salud y del Envejecimiento del Commonwealth, 2001).
25. OMS, The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use (Ginebra, 2016); y The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids.
26. Jeanette M. Tetrault y otros, "Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review", en Archives of Internal Medicine, vol. 167, núm. 3 (febrero de 2007), págs. 221
27. Wan C. Tan y otros, "Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study", en Canadian Medical Association Journal, vol. 180, núm. 8 (abril de 2009), págs. 814 a 820.
28. Rebecca D. Crean, Natania A. Crane y Barbara J. Mason, "An evidence-based review of acute and long-term effects of cannabis use on executive cognitive functions", en Journal of Addiction Medicine, vol. 5, núm. 1 (marzo de 2011), págs. 1 a 8; y Nadia Solowij y otros, "Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment", en Journal of the American Medical Association, vol. 287, núm. 9 (2002), págs. 1123 a 1131.

29. Louisa Degenhardt y Wayne Hall, "Is cannabis use a contributory cause of psychosis?", en *Canadian Journal of Psychiatry*, vol. 51, núm. 9 (agosto de 2006), págs. 555 a 565; *The Health and Social Effects of Nonmedical Cannabis Use*; y *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids*. 32 Philip McGuire y otros, "Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial", en *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, núm. 3 (2018), págs. 225 a 231.
30. Philip McGuire y otros, "Cannabidiol (CBD) as an adjunctive therapy in schizophrenia: a multicenter randomized controlled trial", en *American Journal of Psychiatry*, vol. 175, núm. 3 (2018), págs. 225 a 231.
31. Wayne Hall y Rosalie Liccardo Pacula, *Cannabis Use and Dependence: Public Health and Public Policy*, reedición (Cambridge, Cambridge University Press, 2010).
32. *Marijuana and Medicine*; y Douglas C. Throckmorton, Director Adjunto de Programas de Regulación, Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos, Administración de Alimentos y Medicamentos del Departamento de Salud y Servicios Humanos, "Researching the potential medical benefits and risks of marijuana", declaración ante la Subcomisión de Delincuencia y Terrorismo de la Comisión Judicial del Senado de los Estados Unidos, 13 de julio de 2016
33. Franjo Grotenhermen, "Cannabinoids for therapeutic use: designing systems to increase efficacy and reliability", en *American Journal of Drug Delivery*, vol. 2, núm. 4 (2004), págs. 229 a 240; y *Marijuana and Medicine*.
34. Grotenhermen, "Cannabinoids for therapeutic use"; y Leslie L. Iversen, *The Science of Marijuana*, 2ª edición (Oxford, Oxford University Press, 2007).
35. Iversen, *The Science of Marijuana*; y Ethan Russo y Geoffrey W. Guy, "A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol", en *Medical Hypotheses*, vol. 66, núm. 2 (2006), págs. 234 a 246.

36. Reporte Annual 2018 Junta Internacional de Estupefacientes
https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2018/Annual_Report/Annual_Report_2018_S.pdf