

Revisión

Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia

Contributions to the debate on the legalization of marijuana as medicine in Colombia

Contributos ao debate sobre a legalização da maconha para uso medicinal na Colômbia

Guillermo Castaño Pérez, Elvia Velásquez, Alvaro Olaya Peláez

¹ Doctor en Psicología de la Salud, Magíster en Drogodependencias. Universidad Católica Luis Amigó, Colombia

² Psiquiatra. Asociación Colombiana de Adicciones, Colombia

³ Magíster en Salud Pública con énfasis en Salud Mental. Universidad de Antioquia, Colombia. Correo: alvaro.olaya@udea.edu.co

Recibido: 21 de junio de 2015. Aprobado: 28 de septiembre de 2016. Publicado online: 20 de octubre de 2016

Castaño-Pérez G, Velásquez E, Olaya-Peláez A. Aportes al debate de legalización del uso medicinal de la marihuana en Colombia. Rev. Fac. Nac. Salud Pública, 2017; 35(1): 16-26. DOI:10.17533/udea.rfnsp.v35n1a03

Resumen

Es intenso el debate sobre legalización de la marihuana para usos terapéuticos, buscando minimizar la criminalización del usuario. Paradójicamente a pesar de la evidencia de efectos nocivos de la marihuana su consumo aumenta, hay altas prevalencias de vida y surgen variedades más potentes y peligrosas de cannabis. **Objetivo:** analizar la información disponible sobre marihuana, describiendo la evidencia que existe y, de esta manera, aportar al debate actual sobre la legalización de esta sustancia para usos medicinales en Colombia. **Metodología:** Revisión sobre componentes de la marihuana, efectos y evidencia terapéutica. **Resultados:** La planta contiene más de 400 compuestos activos y de la mayoría se desconoce su toxicidad. Contiene, además, unos 66 cannabinoides. Hay alguna evidencia del efecto medicinal de algunos compuestos pero falta investigación. Una cosa

son cannabinoides sintéticos y derivados de la planta, otra el consumo de la “yerba”. **Discusión:** Componentes benéficos de la planta no pueden, hasta hoy, separarse de los tóxicos. En uso terapéutico o recreativo se ingieren unos y otros. *Cannabinoides* producen en humanos un síndrome que altera funciones cerebrales como memoria, estado de ánimo, sueño, atención, humor, coordinación, cognición, percepción del tiempo y distorsión de la información, entre otras, además de generar dependencia, tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia, todas ya probadas. **Conclusiones:** El desconocimiento de efectos adversos del uso de la planta de marihuana como medicamento, sin conocer muy bien qué se está consumiendo, plantea importantes riesgos para la salud. -----**Palabras clave:** hábito de fumar marihuana, abuso de marihuana, marihuana medicinal, riesgo

Abstract

Currently there is an intense debate regarding the legalization of marijuana for therapeutic uses seeking to decrease consumer criminalization. Paradoxically, despite the evidence of hazardous effects of marijuana with high prevalence of life, and new varieties of more powerful and more dangerous cannabis.

Objective: Analyze the available information on marijuana describing the evidence that exists and, in this way, contribute to the current debate on the legalization of this substance for medicinal uses in Colombia. **Methodology:** This study is a bibliographical review based on the components of marijuana, adverse effects and evidence of therapeutic effects. **Results:** The marijuana plant contains more than 400 active components, the toxicity of the majority of these components is unknown, and it also contains approximately 66 cannabinoids. There is scientific evidence of the medicinal effect of some components, yet there is still not enough research. One thing is synthetic cannabinoids

from pharmaceutical research and derived from the marijuana plant, and another thing is the use of the plant as “weed”.

Discussion: Technically up-to-date, the beneficial components of the marijuana plant cannot be separated from the toxic ones, so when it is used for therapeutic or recreational purposes people ingest both. Cannabinoids produce in human beings a syndrome which alters important brain functions like memory, mood, sleep, attention, humor, coordination, cognition, time perception, and distortion of information, among others. This also includes dependence, tolerance, addiction and withdrawal syndromes already proven. **Conclusions:** A lack of knowledge of the adverse effects of the use of the marijuana plant as such poses a serious health risk when used as medication without knowing exactly what a person is using.

-----**Keywords:** marijuana, therapeutic uses, cannabis, legalization debate, health risks.

Resumo

Atualmente, existe um debate intenso sobre a legalização da maconha para usos terapêuticos, visando minimizar a criminalização do consumidor. Paradoxalmente, apesar da evidência dos efeitos negativos, o consumo e a prevalência da maconha aumentam. Também surgem novas variedades de cânabis, mais potentes e perigosas. **Objetivo:** analisar a informação disponível sobre a maconha descrevendo a evidência de que existe e, assim, contribuir para o actual debate sobre a legalização da substância para uso médico na Colômbia **Metodologia:** Revisão bibliográfica sobre os componentes na maconha, efeitos adversos e evidência de efeitos terapêuticos. **Resultados:** A planta de maconha tem mais de 400 compostos ativos e a toxicidade da maioria deles é desconhecida. Além disso, contém 66 canabinóides. Existe alguma evidencia científica sobre o efeito medicinal dalguns compostos, mais ainda é preciso pesquisar mais. O consumo da “erva” diferencia-se dos canabinóides sintéticos

e dos derivados da planta da maconha produzidos através de pesquisa farmacêutica. **Discussão:** Neste momento, os componentes benéficos da maconha não podem ser separados tecnicamente dos tóxicos. Por isso, consumi-la para usos terapêuticos ou recreativo implica ingerir tanto uma coisa quanto a outra. Nos humanos, *os canabinóides* produzem uma síndrome que desvirtua a informação e altera funções cerebrais importantes: a memória, o temperamento, o sonho, a atenção, o humor, a coordenação, a cognição, a percepção do tempo, entre outras. Além da dependência, já se comprovaram a tolerância, a adição e a síndrome de abstinência. **Conclusões:** poderiam surgir importantes riscos para a saúde derivados do uso da maconha como medicamento, desconhecendo seus efeitos adversos. Não há claridade sobre o que se consome.

-----**Palavras-chave:** hábito de fumar maconha, abuso de maconha, maconha medicinal, risco.

Introducción

Mucho del debate sobre legalización de la marihuana para uso medicinal en Colombia ha sido más sociopolítico que académico, dirigido a los problemas asociados al tráfico ilegal de la sustancia y la criminalización de los consumidores.

Se considera que la legalización podría aliviar problemas asociados a la ilegalidad de la sustancia, acabando con el tráfico, la violencia y la corrupción, con un manejo de salud pública que descriminaliza al consumidor y disminuye los costos del sistema de justicia.

Existe alguna evidencia científica sobre el uso medicinal de algunos compuestos cannabicos, pero

aún falta mucha investigación, más tratándose de la planta marihuana.

Este artículo analiza la información disponible sobre marihuana, describiendo la evidencia que existe y, de esta manera, aportar al debate actual sobre la legalización de esta sustancia para usos medicinales en Colombia.

La complejidad de los cannabinoides

La *cannabis sativa* se conoce desde hace siglos por sus propiedades recreativas y medicinales. Está en el centro de atención por ser la droga ilegal más usada en el mundo y por los debates actuales sobre su legalización para uso recreativo y terapéutico [1].

El término marihuana describe el preparado a partir de las flores, hojas y tallos pequeños provenientes de la planta *cannabis sativa*. Su abuso es un grave problema de salud pública, especialmente entre población joven. En Colombia se calcula que 1 de cada 14 escolares entre 12 y 17 años [1] y 1 de cada 3 universitarios de 18 a 25 años la han consumido [2]. Entre consumidores de marihuana en los últimos 12 meses, según el estudio de 2013, se reportó que 57,6% y en mayor medida varones muestran signos de abuso o dependencia, algo equivalente a 440 mil personas con uso problemático-dependiente [3]. Está plenamente demostrado que su uso tiene diversas consecuencias para la salud, tanto orgánicas como sociales y psicológicas. Sin embargo, las prevalencias se mantienen altas.

La composición química de la *cannabis* es muy compleja. Tiene más de 400 químicos (mono y sesquiterpenos, azúcares, hidrocarburos, esteroides, flavonoides, compuestos nitrogenados y aminoácidos) [4], y algunos de éstos compuestos son tóxicos. Presenta 66 cannabinoides, entre ellos: Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC o THC); Δ^8 -tetrahidrocannabinol (Δ^8 -THC); cannabidiol (CBD); cannabinol (CBN); cannabicromeno (CBC), cannabicitrol (CBL), cannabigerol (CBG), monometiléter del cannabigerol (CBGM), cannabielsoina (CBE), cannabindiol (CBND), cannabitriol (CBT), dehidrocannabifurano y cannabicitrano, que aparecen en cantidades diferentes según la variedad. Los más conocidos y estudiados son THC, CBD y CBN.

El Δ^9 -THC es el componente psicoactivo más abundante y poderoso de la marihuana, responsable del establecimiento de la dependencia. La concentración de Δ^9 -THC varía ampliamente entre plantas de distinto origen. La *cannabis* silvestre contiene Δ^9 -THC en una concentración del 0,5% al 5,0% mientras las nuevas marihuanas cultivadas hidropónicamente, manipuladas genéticamente –cripi en Colombia o shunt en Inglaterra, han aumentado la concentración de Δ^9 -THC 15% a 30% (150 a 300 mg de Δ^9 -THC) [5], lo que aumenta los riesgos en salud. Por esto debe revisarse la evidencia científica obtenida en estudios en marihuanas con menor concentración de Δ^9 THC.

Las propiedades psicoactivas han sido también descritas en otros cannabinoides como el Δ^8 -THC, el cannabinol y el cannabidiol, los dos últimos también con propiedades antiinflamatorias. El cannabidiol atenúa algunas de alteraciones psicológicas inducidas por altas dosis de THC, ejerciendo un papel neuroprotector [6].

El uso terapéutico de los cannabinoides se remonta a la antigüedad. En el año 2737 a.C. el emperador Sheng-Nung prescribía el cannabis para tratar la malaria, la gota, el reumatismo, el estreñimiento o la fatiga. En 1844 el médico y profesor inglés O'Shaughnessy introdujo los cannabinoides en la medicina occidental, primero en el

Reino Unido y luego en Estados Unidos, donde se usó el extracto como sedante, hipnótico y anticonvulsante [7].

La investigación sobre el cannabis y los mecanismos de acción de sus principios activos, iniciada en los noventa del siglo XX, reveló un nuevo sistema de neurotransmisión cerebral el 'sistema cannabinoide endógeno' (SCBE) [7-8], similar al 'sistema opioide endógeno' [8 -9] encontrado 20 años antes con investigación de la planta del opio (*Papaver somniferum*), de donde se extrae la heroína.

La investigación con el cannabis, más lenta, llevó al descubrimiento que los cannabinoides (CB) producían sus efectos psicoactivos activando los receptores CB, y estos a su vez son activados por los endocannabinoides (eCB), de naturaleza lipídica. Los receptores, los endocannabinoides y las enzimas que sintetizan y degradan estos eCB, forman parte del 'sistema cannabinoide endógeno'.

Los receptores CB1 y CB2 son los dos tipos de receptores cannabinoides que se han identificado hasta el momento, los CB relacionados con los efectos psicoactivos del Cannabis, mientras que a los CB2 se atribuyen los efectos medicinales.

Los receptores CB1 abundantes en el cerebro se relacionan con el movimiento (ganglios basales, cerebelo), con el procesamiento de la memoria (hipocampo, corteza cerebral) y con la modulación del dolor (ciertas partes de la médula espinal, sustancia gris periacueductal), mientras que su presencia en el tronco cerebral es baja.

Los CB1 también están en menor cantidad en tejidos periféricos, como glándulas endocrinas y salivales, leucocitos, bazo, corazón y en determinadas zonas de los aparatos reproductor, urinario y gastrointestinal. Hay muchos receptores CB1 en terminaciones de los nervios, centrales y periféricos, e inhiben la liberación de otros neurotransmisores protegiendo el sistema nervioso contra la sobre-activación o la sobre-inhibición provocada por neurotransmisores.

Los receptores CB2 se ubican en las células inmunitarias, como leucocitos, bazo y amígdalas, modulan la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico.

Los componentes de la marihuana que activan los receptores CB2 no causan efectos psicológicos por lo cual son objeto de la investigación para las aplicaciones terapéuticas de los cannabinoides, como el efecto analgésico, antiinflamatorio y antineoplásico [9 -10].

Tras la identificación de los receptores cannabinoides, CB1 y CB2, se descubrieron los *endocannabinoides*, o sustancias endógenas ó los ligandos endógenos que activan estos receptores [10- 11].

Los *endocannabinoides* o sustancias producidas en el organismo similares a los cannabinoides de la planta, actúan en el cerebro como neurotransmisores o

neuromoduladores, Todos los endocannabinoides son derivados de ácidos grasos poli-insaturados, a diferencia de la estructura química de los fitocannabinoides de la planta de cannabis. Entre los endocannabinoides identificados hasta ahora se encuentran:

- la anandamida (N-araquidonil-etanolamida, AEA),
- el 2-araquidonil-glicerol (2-AG),
- el éter del 2-araquidonil-glicerol (éter de noladín),
- el O-araquidoniletanolamina (virodhamina), y
- la N-araquidonil-dopamina (NADA).

Los primeros dos endocannabinoides descubiertos, la anandamida y el 2-AG, han sido los más estudiados. Por el hecho de ser neurotransmisores no se almacenan en las células nerviosas sino que son generados a partir de sus precursores y liberados “a demanda” (solo cuando es necesario se sintetizan, desempeñan su función y desaparecen). Una vez ocurrida su liberación, los endocannabinoides son rápidamente desactivados mediante recaptación celular y metabolización [11-12].

En el sistema nervioso central, los endocannabinoides participan en la regulación de la sensación dolorosa (cerebro y médula espinal), actividad motora, estado de ánimo, aprendizaje y memoria, y desempeñan un papel notable durante el desarrollo cerebral.

Periféricamente participan en otros procesos como la disminución de la presión intraocular, la ingesta de comida, broncodilatación, hipotensión, disminución de la motilidad y secreción gastrointestinal, y modulación de la respuesta inmune, entre otros. Además están implicados en la regulación del vómito, apoptosis o muerte neuronal y neuroprotección [12-13].

Los cannabinoides de efectos variados y complejos se encuentran no solo en la planta de marihuana, sino también en nuestro organismo con múltiples funciones neurofisiológicas, lo cual ha motivado la investigación de cannabinoides sintéticos a partir de la marihuana

Resumiendo y para comprender la complejidad de los cannabinoides, se ha propuesto la siguiente clasificación:

- Fitocannabinoides para los componentes naturales de la planta,
- Endocannabinoide para los sintetizados en el organismo de las personas, que serían los ligandos endógenos de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, y
- Agonistas sintéticos (sustancias con efecto similar) de estos receptores clasificados según su grado de parentesco con los fitocannabinoides, como los desarrollados en su mayoría para uso farmacológico y entre los que se encuentran:
 - Dronabinol (Marinol®, tabletas de 2.5 mg), fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), por sus siglas en inglés que contiene THC y se utiliza para tratar las náuseas causadas por la quimioterapia y la caquexia (pérdida de peso extrema) causada por el sida.

- Nabilone (Cesamet®, tabletas de 1 mg), aprobado por la FDA contiene un cannabinoide sintético similar al THC para el mismo uso.

- Sativex®, spray de aplicación oral, contiene THC 2.7mg + CBD 2.5mg, aprobado en el Reino Unido y otros países de Europa para la espasticidad por esclerosis múltiple (EM). Está en fase III de ensayos clínicos en EEUU para establecer eficacia y seguridad en tratamiento del dolor por cáncer.

- Epidiolex™ es un fármaco reciente, *no aprobado aún por la FDA*, para tratar ciertas formas de epilepsia infantil basado en el cannabidiol (CBD). Aún no ha iniciado pruebas de eficacia y seguridad (necesarios para la aprobación de la FDA). Los informes de padres y médicos sobre la mejoría de niños con una forma grave de epilepsia llamada Síndrome de Dravet con administración de una cepa de marihuana con alto nivel de CBD para controlar las convulsiones refractarias, llevaron a su investigación en esta aplicación.

- Rimonabant (Acomplia®), antagonista de receptores CB1 aprobado en Europa para obesidad, fue retirado del mercado por sus efectos adversos.

Hay muchos estudios de empresas farmacéuticas sin concluir, buscando fármacos derivados de los cannabinoides para aliviar diversas patologías, como el dolor, inflamación, cáncer, depresión, osteoporosis, párkinson, asma, enfermedad de alzhéimer, enfermedad de Huntington, etc, que no presenten los efectos adversos y riesgos que tiene el fumado de la marihuana como tal [13,14].

En la tabla 1, se da cuenta del estado actual del uso de medicamentos derivados de los cannabinoides en el mundo.

La marihuana en “yerba”, para uso medicinal

En la actualidad, una cosa son los cannabinoides sintéticos provenientes de la investigación farmacéutica y derivados de los fitocannabinoides (cannabinoides de la planta de marihuana) de lo cual existe alguna evidencia de efecto medicinal y otra el consumo de la planta como tal, buscando efectos terapéuticos con la cual hay todavía mucho por investigar.

El término marihuana medicinal describe la utilización de esta droga como medicamento. El conocimiento popular le atribuye al uso de la planta de la marihuana como tal, propiedades analgésicas, relajantes musculares, antidepresivas, hipnóticas, inmunosupresoras, antiinflamatorias, ansiolíticas, antiobesidad, estimulantes del apetito, antieméticas, antiglaucomatosas, broncodilatadoras, anticancerosas, entre otras [15].

El término “marihuana medicinal” se utiliza generalmente para referirse a toda la planta de marihuana sin procesar o a sus extractos crudos, lo cual no es reconocido o aprobado como medicina por la FDA [16].

Tabla 1. Estado actual del uso médico de cannabinoides en presentación farmacéutica

Indicación	Efectos	Status de aprobación
Náusea y vómito secundario a quimioterapia	No agrega beneficio a lo convencional	Sí, en algunos países como cuarta línea de tratamiento
Anorexia secundaria a SIDA		Sí
Anorexia secundaria a cáncer	No es superior al acetato de megestrol	No
Anorexia nerviosa	No parece tener actividad	No
Esclerosis múltiple	Mejora espasticidad y dolor neuropático	Sí
Esclerosis lateral amiotrófica	Mejora apetito y sueño pero no calambres y fasciculaciones	No
Lesión espinal	Mejoría en dolor y espasticidad	No
Epilepsia	Puede disparar o suprimir convulsiones. En la mayoría sin efecto	No
Dolor secundario a cáncer	Equivalente a codeína con más efectos secundarios	Sí, junto con analgésicos y algunas restricciones
Dolor neuropático		Sí, con analgésicos en algunos países en cuarta línea
Hiperactividad vesical	Mejora la urgencia e incontinencia	Sí
Glaucoma	No es superior a tratamientos convencionales	No
Artritis reumatoide, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Crohn, psoriasis y urticaria	Posible beneficio	Requiere más investigación

Fuente: Jesús Del Bosque; Fernández; Sánchez Huesca; Bruno Díaz; Gutiérrez López; 2013.

La marihuana “medicinal” no difiere mucho de la “callejera”. La mayor parte de la marihuana que se vende en los dispensarios de EEUU, donde la marihuana ha sido aprobada para usos medicinales, tiene la misma calidad y conlleva los mismos riesgos para la salud que la marihuana que se vende en la calle, con excepción que en ésta se controla el uso de insecticidas, abonos químicos y la contaminación con hongos (*Candida* y *Aspergillus fumigatus*), micobacterias que pueden contaminar la marihuana, almacenada clandestinamente, agregando riesgos para la salud. Otra diferencia es que por el interés terapéutico en el cannabidiol (CBD) para tratar afecciones como la epilepsia infantil, se han desarrollado cepas con mayor cantidad de Cannabidiol que THC que la que tiene la planta de marihuana con el fin de que posea más efectos medicinales que psicoactivos y además podría desestimular los consumos recreativos al “trabar” menos. [16]

La planta de marihuana aun no es un fitomedicamento aprobado

Para que una planta sea aprobada como un fitomedicamento requiere estudios minuciosos en alto número de pacientes (cientos de miles) para evaluar

beneficios y riesgos de los potenciales usos medicinales, estudios que no existen hasta el momento [16]

La principal dificultad técnica para el uso terapéutico de los cannabinoides es la incapacidad de separar los efectos colaterales psicotrópicos indeseables de los efectos terapéuticos beneficiosos, por lo cual al consumirse la planta en su totalidad se ingieren las sustancias beneficiosas, las de efectos negativos y otras de efectos desconocidos.

Los cannabinoides producen un síndrome característico o grupo de síntomas en los humanos que incluye: pérdida de memoria a corto plazo, desórdenes cognitivos, alteraciones en la percepción del tiempo, alteraciones del humor, reducción de la capacidad de centrar la atención y de filtrado de la información irrelevante, descoordinación y somnolencia [17]. Además de los efectos conocidos de dependencia, tolerancia, adicción y síndrome de abstinencia. Estos efectos dependen de la dosis, la frecuencia, así como de la pauta de administración (aguda o crónica) del consumo, del tipo de marihuana, vía de administración, lo mismo que de la vulnerabilidad del sujeto.

El uso medicinal de cannabinoides requiere repetidas administraciones pudiendo desarrollar efectos adversos [18]. Los cannabinoides son compuestos muy liposolubles que se acumulan en el

organismo, por lo cual dosis bajas podrían producir más adelante efectos adversos.

El Cannabis e incluso los cannabinoides sintéticos, son capaces de desencadenar por sí mismos los *trastornos neurológicos* que se pretenden aliviar con su administración. Así, la administración de cannabis, dronabinol, nabilona y otros cannabinoides en sujetos normales producen frecuentemente ataxia, incoordinación motora, temblor y debilidad muscular y, a dosis elevadas, espasmos mioclónicos. Igualmente ocasionan retardo en el tiempo de reacción, alteraciones de la función psicomotora y de los reflejos extensores [19].

Los cannabinoides pueden *desarrollar tolerancia farmacológica* lo cual lleva a que disminuya el efecto con la misma dosis a los pocos días. El THC, tiene tolerancia ya probada para los efectos psicodislépticos, y el efecto analgésico del cannabidiol, tiene un efecto techo, a partir del cual ya no se produce la analgesia.

La mayoría de los cannabinoides, centrales y periféricos, desarrollan rápida tolerancia para sus efectos cuando la administración es prolongada por varios días en animales de laboratorio y humanos [20, 21] y es más rápida para los efectos del Sistema Nervioso Central [22, 23].

La tolerancia farmacológica a los cannabinoides está principalmente asociada a los cambios en la disponibilidad de receptores cannabinoides debido a la reducción y a desensibilización de estos receptores por la presencia de cannabinoides exógenos [24 -25- 26]. Además, recientemente se han descrito un cambios en el acoplamiento a las proteínas G [27].

La tolerancia a ciertos efectos farmacológicos, como analgesia, inhibición motora e hipotermia, aparece típicamente en un intervalo de 3 a 7 días [23]. Pero los efectos de tolerancia a la alteración de la memoria [28] o alteraciones neuroendocrinas [29] son muy tardíos.

Alteraciones psiquiátricas. El uso crónico de altas concentraciones de marihuana se ha asociado con aparición y agravamiento de alteraciones psiquiátricas, como psicosis, esquizofrenia, depresión y trastorno bipolar.

Varios estudios han demostrado la relación de la marihuana con la psicosis, dentro de estos un reciente estudio controlado (2015) con buen número de pacientes en South London [30], realizado por un grupo del Departamento de Psicosis del Instituto de Psiquiatría del King's College de Londres, demostró altas tasas de primer episodio de psicosis que se asociaban con fumar "shunk" (marihuana de alta potencia, equivalente a la "cripi"), donde el episodio de psicosis era 3 veces más frecuente en los pacientes que consumían marihuana que en los no consumidores. Este estudio encontró que el riesgo poblacional atribuible de psicosis al consumo de éste tipo de marihuana era de 24%, en un medio de alta prevalencia del consumo de marihuana de alta

potencia [30]. De modo que al parecer las dudas sobre el efecto psicótico de la marihuana desaparecen cuando las concentraciones del Delta9-THC son más altas.

Eluso crónico de marihuana también se ha asociado con alteraciones cognitivas, como disminución de la memoria y falta de concentración que puede mejorar con la suspensión del uso. La inhalación crónica de marihuana produce inflamación y bronquitis. No se ha observado asociación con enfisema, pero sí con cáncer pulmonar [31].

Los efectos sobre el *sistema cardiovascular*, dependen de la dosis y la cronicidad del uso. Hay vasodilatación de corta duración pero principalmente infarto en diferentes órganos. En un estudio realizado en 1.913 personas en Estados Unidos, se observó que la marihuana aumentaba el riesgo de infarto de miocardio, aun utilizándola una vez por semana [31].

Los cannabinoides pueden *pasar a través de la placenta* desde la sangre materna a la fetal, conclusión de estudios que así lo demuestran en ratas preñadas. *Durante el embarazo* el nivel de cannabis en un feto puede ser el 10,0% del nivel plasmático materno. El uso repetido produce acumulación de dichos compuestos en el feto, al no disponer todavía de mecanismos de degradación, afectando el desarrollo del cerebro. *Los cannabinoides también son excretados en la leche materna* durante la lactancia, con la exposición de los bebés a este compuesto [32]. El consumo de marihuana durante el embarazo estaría asociado con problemas neurológicos en los bebés y con un rendimiento escolar deficiente cuando crecen [16, 17].

Los estudios muestran que el uso cannabis es particularmente nocivo en la adolescencia. Puede haber deterioro a largo plazo, o incluso permanente, de la capacidad cognitiva y la inteligencia, debido a que el cerebro todavía está en desarrollo.

La marihuana es adictiva, alrededor del 9,0% de las personas que prueban la marihuana se convertirá en adictos y se eleva a 1 de cada 6 si el consumo empieza en la adolescencia, y entre los usuarios de consumo diario, la adicción es del 25 al 50% [33].

Finalmente el uso medicinal regular de la marihuana es un fenómeno relativamente nuevo, y los efectos sobre las personas débiles o vulnerables a causa de la enfermedad siguen siendo relativamente desconocidos. Es posible que las personas que sufren de enfermedades como el cáncer o el Sida sean más vulnerables a diversos efectos adversos de la droga, siendo también importante anotar que aunque se ha encontrado utilidad de algunos extractos de la planta, es necesario revisar y actualizar la evidencia científica, mucha de la cual data de hace tres o cuatro décadas, cuando la sustancia era menos toxica [16].

Marihuana para uso medicinal: fumada, ingerida o frotada

Los modos de administración del medicamento, o vías por las cuales la droga entra en el organismo, son de gran importancia porque condiciona la velocidad de absorción, fuerza de los efectos y tipos de daños de la droga en el organismo [33 -34].

La marihuana puede *administrarse* por las siguientes vías: fumada, inhalada a través de vaporizadores, oral o ingerida y la vía tópica en la piel mediante la aplicación de “emplastos”, aceites, pomadas o ungüentos o en mucosas a través de supositorios. Sin embargo la vía más común es la vía fumada la cual conlleva una rápida absorción a través de los pulmones, percepción rápida del efecto en el cerebro y exposición a los productos tóxicos de la combustión de los componentes como en el cigarrillo de nicotina.

Estudiar el efecto terapéutico o los daños de la cannabis fumada o ingerida es complejo por tres razones: a) dependiendo de la planta la concentración de cannabinoides es distinta con un rango de THC del 1,0 al 30,0%, aunque en promedio es de aproximadamente el 10,0%; b) la forma de fumar es muy variable, en la profundidad de la inhalación y en la frecuencia y c) el humo del cannabis contiene muchas sustancias de efectos desconocidos y la combustión puede contener compuestos carcinogénicos como en el tabaco fumado, la forma de fumar la marihuana, puede retener en los pulmones tres veces más alquitrán y cinco veces más monóxido de carbono.

Por lo tanto, para la investigación o evaluación médica de la actividad de los cannabinoides se requiere formas que puedan medirse, para relacionar las dosis con los efectos y requiere vías distintas a la fumadas, dosis fijas, bajas que eviten los efectos tóxicos y los riesgos de adicción y tolerancia lo mismo que la acción de otros componentes por lo cual la vía fumada no es adecuada para investigación.

La marihuana por vía fumada, tiene muchos riesgos, contiene mayor cantidad que el cigarrillo de benzopireno un producto cancerígeno de la combustión, y otros tóxicos como benzoantraceno y diversos naftalenos. Las cantidades producidas de monóxido de carbono, cianhídrico, nitrosaminas y alquitrán es similar en el cigarrillo y la marihuana [35].

Las sustancias activas biológicamente que se absorben por inhalación de marihuana son muy variadas y dependen de la composición de ésta por lo cual los efectos no siempre son predecibles. En un estudio de seguimiento durante seis años para valorar los efectos del humo del cannabis sobre 1.802 sujetos, entre 15 y 60 años, después de ajustar los resultados por edad, consumo de tabaco y síntomas previos, se encontró

un riesgo relativo de 1,73 para la tos crónica y de 2,01 ($p \leq 0,05$) para la disnea en el caso de fumadores de marihuana; efectos que se encontraron incluso fumando menos de un “porro” o “bareto” al día [36].

En la broncoscopia de jóvenes consumidores de marihuana fumada, se demostraron cambios histológicos (hiperplasia celular, estratificación, metaplasia celular en racimo, engrosamiento de la membrana basal) en las vías aéreas superiores en los fumadores crónicos de cannabis similares en frecuencia, tipo y magnitud a los que se producen en fumadores crónicos de tabaco [37,38]. La vía inhalatoria usando vaporizadores evita la combustión de la “yerba” y la producción de alquitrán y otras sustancias cancerígenas, con menor riesgo que la marihuana fumada.

La marihuana “yerba” ingerida vía oral

Por vía oral, la biodisponibilidad de los componentes de la marihuana se ven reducidos y se hace más lenta por su sensibilidad a la acidez del jugo gástrico, por el metabolismo hepático e intestinal, así como por su acceso a la circulación enterohepática [39]. Por tanto, hay que ingerir una cantidad mayor de THC por esta vía para conseguir el mismo efecto fisiológico y psicoactivo que por la respiratoria, además conduce a unos niveles plasmáticos mucho más erráticos que los observados después de fumar.

Con la marihuana ingerida, el inicio de los efectos es tardío, la intensidad de estos menores, pero la duración más larga.

De otro lado con el uso de marihuana por vía oral, se han encontrado tres desventajas: a) errática biodisponibilidad intra e inter-individual; b) un importante fenómeno de primer paso hepático (gran parte del THC se degrada antes de pasar a la circulación general); y c) mayores posibilidades de inducir efectos psicoactivos (por mayor formación del metabolito 11-OH-THC).

La marihuana tópica

Los “emplastos” de marihuana con alcohol, los ungüentos, y los aceites, han sido también usados como vehículos de los fitocannabinoides, para introducirlos al organismo a través de la piel. Los cannabinoides (CB) pueden actuar en focos periféricos para producir analgesia en virtud de su efecto sobre los receptores CB1 y CB2. En modelos de animales, la administración periférica de fármacos selectivos para los receptores CB1 produce analgesia local [40]. Este efecto puede obtenerse gracias a las acciones de estos fármacos sobre la terminación nerviosa sensitiva para inhibir la liberación de péptidos relacionados con el gen de la calcitonina o inhibiendo

los efectos del factor de crecimiento nervioso [40]. Los mecanismos del receptor CB2 pueden desempeñar un papel sobresaliente en el dolor inflamatorio [41]. La absorción depende del vehículo utilizado en el cual se disuelve, del pH de la sustancia y del estado de la piel. Sobre esto aún falta mucha investigación.

De los cannabinoides el CBD nivel tópico es el que más efectos analgésicos y antiinflamatorios tiene, el efecto del THC es más a nivel central produciendo efectos relajantes y de disminución de la ansiedad, lo que contribuye a disminuir el dolor. La cuestión es cuales serían los efectos y los riesgos de absorción de los demás compuestos de la planta de marihuana como tal.

Posiciones en el Debate

¿Legalizar Marihuana Medicinal? Argumentos

Ortiz Lobo, desde finales de la década del 90 del siglo pasado, cuando se inició el debate de la legalización de la marihuana para usos medicinales, proponía que los argumentos fundamentalmente giraban en torno a tres criterios [42]: a) mantener la prohibición de la marihuana como sustancia terapéutica; b) permitir su uso como sustancia terapéutica sólo como tratamiento paliativo; y c) permitir su uso médico en todas las enfermedades que respondan a sus efectos terapéuticos. Estas reflexiones, son aplicables a diferentes contextos. El aporte de la academia debe ser información científica en las controversias y basada en la evidencia científica hacer las recomendaciones del caso.

A continuación se presentan las posiciones en el debate con argumentos no siempre basados en la evidencia [42].

1. Mantener la prohibición de la marihuana como sustancia terapéutica

- La investigación farmacológica debe estar orientada a conseguir compuestos químicos con efectos específicos en situaciones patológicas específicas, con posología definida y estable, controlando efectos adversos, condiciones que no se dan con el uso de la marihuana fumada
- La imagen de fumar marihuana, aunque sea con fines medicinales, está inevitablemente ligada en muchas culturas a la imagen de uso de drogas ilícitas y podría interpretarse como un mensaje de que el uso de la marihuana es bueno, con el peligro de que el consumo de esta droga constituyese puerta de entrada a formas más graves de adicción y al incremento del consumo en adolescentes, al

creer que si alivia enfermedades es bueno para la salud.

2. Permitir su uso como sustancia terapéutica sólo como tratamiento paliativo

- Teniendo en cuenta que una parte importante de la praxis médica es de tipo paliativo en situaciones irreversibles para el paciente, como en cáncer terminal, Sida manifiesto, esclerosis múltiple avanzada, enfermedad de Alzheimer en fase moderada o severa, epilepsia refractaria, dolor neurótico refractario, Parkinson estadio 4 y 5, la administración de marihuana en éstos casos puede contribuir a sedar, relajar y bajar la ansiedad del enfermo y a atenuar su sufrimiento. El temor sobre los riesgos por el consumo, las reacciones adversas, la seguridad del fitomedicamento, versus su posible efecto benéfico, son preguntas aún por resolver, pero en estos casos de segundo orden.

3. Permitir su uso médico en todas las enfermedades que respondan a sus efectos terapéuticos

- La marihuana puede considerarse una medicina segura ya que produce pocos efectos adversos sobre las principales funciones fisiológicas y no se han registrado casos de muerte por sobredosis.
- Es mucho menos creadora de dependencia que muchos medicamentos de uso médico y de prescripción legal (hipnóticos, analgésicos, opiáceos, etc.).
- Aunque fumar cannabis ocasione efectos nocivos, sobre el aparato respiratorio, iguales o peores que el tabaco por su contenido en alquitranes y otros agentes tóxicos, la cantidad que se necesita fumar con fines terapéuticos es muy pequeña, estando prácticamente exenta de peligrosidad. Realmente el uso de marihuana medicinal puede necesitar dosis más altas y uso por tiempo prolongado.
- Si bien no hay suficientes estudios clínicos controlados con la marihuana según los estándares de la FDA, sí existen muchos datos sobre sus efectos adversos, dada la investigación exhaustiva que se ha llevado a cabo tratando de demostrar sus efectos nocivos y dependientes; estos datos aportan conocimientos sobre la marihuana mayores que los obtenidos en los ensayos clínicos para fármacos de prescripción médica.
- La prescripción médica controlada de la marihuana no tiene por qué caer en el abuso.

Conclusión

El análisis y evaluación de los potenciales usos médicos de la marihuana, tienen fundamentos científicos ya que hay algunos componentes con propiedades medicinales. A partir de la evidencia, los usos medicinales de compuestos derivados del cannabis pueden agruparse, en la actualidad, en dos grandes categorías [38].

1) los que se sustentan en *ensayos clínicos controlados* los cuales validan cierto efecto benéfico en: a) espasticidad por lesión de la médula espinal o por esclerosis múltiple [41]; b) dolor crónico, en especial de tipo neuropático [43]; c) trastornos de movimiento como el síndrome de Gilles de la Tourette, distonía, discinesia inducida por levodopa [44]; d) asma [45]; y e) glaucoma; donde, además de reducir la producción del humor acuoso, parece brindar cierta protección al nervio óptico por mecanismos muy diversos [16, 46].

En estos estudios controlados los cannabinoides se muestran como productos relativamente eficaces y seguros; sin embargo los autores de esas investigaciones señalan que se requieren investigaciones de más larga duración, con mayores muestras y una población más homogénea para obtener información más contundente sobre la efectividad y la seguridad de su uso [47, 48].

2) la segunda categoría se refiere a información derivada de *ensayos clínicos no controlados*, con limitaciones metodológicas [10, 47] los cuales refieren su utilidad en el tratamiento de la epilepsia, hipo intratable [49], depresión [50], enfermedad bipolar [51] estados de ansiedad, dependencia al alcohol y opioides [52], enfermedad de Alzheimer, alergias y procesos inflamatorios [53].

Sobre el uso como medicina de planta de la marihuana, hay muy pocos estudios controlados, pese a su utilización frecuente para el manejo del dolor en cáncer por vía fumada o inhalada [54]. Algunos de los ensayos controlados [43, 55-57] de esta forma de administración han sido para el tratamiento de las náuseas y vómitos en pacientes sometidos a quimioterapia, pero estos estudios presentan algunas limitaciones metodológicas que dificultan conclusiones, no solo para establecer su efectividad, sino también los efectos adversos y los riesgos por consumo crónico.

La experiencia clínica disponible, con el uso de la planta de marihuana, hasta el momento es insuficiente, porque su olor típico, impiden estudios clínicos controlados, doble ciego y replicables.

Los efectos farmacológicos de los fitocannabinoides de la planta necesitan ensayos clínicos controlados con

elevado número de pacientes, y la búsqueda de nuevos compuestos sin efectos psicomiméticos,

El uso de la marihuana en su estado natural debe ser evaluada a través de métodos científicos rigurosos y los estándares de la “medicina basada en la evidencia”, donde el objetivo sea identificar y diferenciar entre productos beneficiosos y efectivos y aquellos inútiles o dañinos.

Los componentes activos deben ser identificados por cromatografía y métodos metabolómicos* y los ensayos in vitro deben ser validados in vivo [58]. Se requiere medir con precisión los “compuestos activos” para conocer la relación efecto y dosis. La estandarización de los fitocannabinoides necesita la identificación de los principios activos, su actividad biológica, efectos adversos y riesgo por uso crónico [59].

En relación con lo anterior y siguiendo a Cañigüeral y Vila [60], y Blanché [61], quienes han estudiado las limitaciones del uso de fitomedicamentos, con respecto al uso de marihuana para uso medicinal, puede afirmarse que existen aun relativamente pocos estudios en farmacología clínica sobre los fitocannabinoides.

Con respecto a la planta de la marihuana, nos encontramos ante un producto multicomponente, complejo y de gran variabilidad. No conocemos todos los constituyentes químicos responsables del efecto terapéutico, no sabemos si el efecto se debe a uno o al conjunto de varios de ellos.

El hecho de que la marihuana sea una sustancia natural y de uso milenario no prueba su seguridad para el consumo y no justifican su uso medicinal. Se desconoce su margen terapéutico, hay evidencia de efectos adversos, interacciones y contraindicaciones y se debe aportar evidencia científica de eficacia, efectividad y seguridad.

Acorde con las anteriores consideraciones, antes que legislar sobre la legalización de la planta de marihuana para uso medicinal, en Colombia, en sentido amplio, tal como lo propone el proyecto de Ley que actualmente se debate en el Congreso de la República, debería limitarse inicialmente, sólo a la investigación científica y cuando sepamos más de su farmacocinética y farmacodinámica, avanzar hacia su autorización para uso humano.

La Ley busca crear un marco para la regulación del cannabis en el territorio nacional, con fines terapéuticos, medicinales o científicos, autorizando al Gobierno Nacional, *el cultivo, cosecha y uso del cannabis, con fines de investigación científica o para la elaboración de productos terapéuticos o medicinales*,

El sistema de salud colombiano tiene debilidades para la atención de la salud mental. Los servicios existentes sólo tienen capacidad para atender parte

* La *metabolómica* es el estudio científico de los procesos químicos que involucran metabolitos. Específicamente, la metabolómica es el “estudio sistemático de las huellas únicas que dejan los procesos celulares específicos en su paso”, es decir, el estudio del perfil de sus metabolitos de molécula pequeña

limitada de las necesidades. Los programas de prevención y educación que deben reforzarse en cualquier caso, son insuficientes y sin presupuestos. Tampoco se dispone de una política adecuada y de recursos para investigación. Es indispensable en el país reforzar la capacidad para enfrentar el incremento de la demanda de los problemas de salud mental asociados al consumo de drogas.

Finalmente anotar que pese que el uso terapéutico de este posible fitomedicamento ya ha sido aprobado por vías políticas y administrativas en varios estados de Estados Unidos, incluyendo Alaska, Arizona, California, Colorado, Hawái, Maine, Montana, Nevada, Oregon, Vermont y Washington, Rhode Island, Nuevo México, Michigan y Nueva Jersey [62] y en países como Alemania, Argentina, Austria, Bélgica. Canadá, España, El Reino Unido, Finlandia, Israel, Países Bajos, Portugal, República Checa, y Uruguay, ningún organismo responsable de aprobar el uso de medicamentos para consumo humano, entre ellos la Food and Drug Administration – FDA – de los EEUU y la European Medicines Agency - EMA - de Europa, dos de las más importantes y rigurosas agencias del mundo que velan por la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos para uso humano, lo han hecho y esto tiene peso cuando se trata de aprobar el uso medicinal de ésta planta en países en vía de desarrollo.

Referencias

- Gobierno Nacional de la República de Colombia. Observatorio de Drogas. Ministerio de Justicia et al. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Escolar Colombia 2011. www.descentralizadrogas.gov.co
- Comunidad Andina, Programa Antidrogas Ilícitas en la Comunidad Andina, Unión Europea. II Estudio Epidemiológico Andino sobre Consumo de Drogas en la Población Universitaria Informe. 2012.
- Ministerio de la Protección Social. República de Colombia, Dirección Nacional de Estupefacientes. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia. [Internet]. 2008. Available from: http://www.corazonesresponsables.org/Estudio_Nal_Completo_Psicoactivas.pdf
- Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*. 2005 Dec 22;78(5):539–48.
- Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2001 Feb;178:101–6.
- Hampson AJ, Grimaldi M, Lolic M, Wink D, Rosenthal R, Axelrod J. Neuroprotective antioxidants from marijuana. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;899:274–82.
- André, F. Haschich, Chanvre et Cannabis: L'éternel retour [Internet]. 2011. Paris: Editions l'Harmattan.
- Pertwee RG, Howlett AC, Abood ME, Alexander SPH, Di Marzo V, Elphick MR, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIX. Cannabinoid Receptors and Their Ligands: Beyond CB1 and CB2. *Pharmacol Rev*. 2010 Dec 1;62(4):588–631
- Trigo JM, Martín-García E, Berrendero F, Robledo P, Maldonado R. The endogenous opioid system: a common substrate in drug addiction. *Drug Alcohol Depend*. 2010 May 1;108(3):183–94.
- Sugiura T, Kondo S, Sukagawa A, Nakane S, Shinoda A, Itoh K, et al. 2-Arachidonoylglycerol: a possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Oct 4;215(1):89–97.
- Di Marzo V, Petrocellis LD. Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med*. 2006;57:553–74.
- Grotenhermen F. Clinical Pharmacodynamics of Cannabinoids. *J Cannabis Ther*. 2004 Feb 26;4(1):29–78.
- Brizzi A, Brizzi V, Cascio MG, Corelli F, Guida F, Ligresti A, et al. New resorcinol-anandamide “hybrids” as potent cannabinoid receptor ligands endowed with antinociceptive activity in vivo. *J Med Chem*. 2009 Apr 23;52(8):2506–14
- Caffarel MM, Moreno-Bueno G, Cerutti C, Palacios J, Guzman M, Mechta-Grigoriou F, et al. JunD is involved in the antiproliferative effect of Delta9-tetrahydrocannabinol on human breast cancer cells. *Oncogene*. 2008 Aug 28;27(37):5033–44.
- MD, Stevens RJ, Rogacki N, Featherstone RE, Senyah Y, Giardino O, et al. AVE1625, a cannabinoid CB1 receptor antagonist, as a co-treatment with antipsychotics for schizophrenia: improvement in cognitive function and reduction of antipsychotic-side effects in rodents. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011 May;215(1):149–63.
- NM, Mechoulam R. Cannabinoids in health and disease. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9(4):413–30.
- National Institute on Drug Abuse. ¿La marihuana es un medicamento? [Internet]. 2014. Available from: <http://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/la-marihuana-es-un-medamento>
- Svizenská I, Dubový P, Sulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures--a short review. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Oct;90(4):501–11.
- Wang T, Collet J-P, Shapiro S, Ware MA. Adverse effects of medical cannabinoids: a systematic review. *Can Med Assoc J*. 2008 Jun 17;178(13):1669–78.
- Croxford JL. Therapeutic potential of cannabinoids in CNS disease. *CNS Drugs*. 2003;17(3):179–202.
- Abood ME, Martin BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci*. 1992 May;13(5):201–6.
- Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: behavioral models and neural correlates. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2002 May 1;22(9):3326–31.
- Hutcheson DM, Tzavara ET, Smadja C, Valjent E, Roques BP, Hanoune J, et al. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol*. 1998 Dec;125(7):1567–77.
- Bass CE, Martin BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Aug 1;60(2):113–9.
- Di Marzo V, Berrendero F, Bisogno T, González S, Cavaliere P, Romero J, et al. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem*. 2000 Apr;74(4):1627–35.
- Rubino T, Viganò D, Massi P, Parolaro D. Changes in the Cannabinoid Receptor Binding, G Protein Coupling, and Cyclic AMP Cascade in the CNS of Rats Tolerant to and Dependent on the Synthetic Cannabinoid Compound CP55,940. *J Neurochem*. 2002 Jan 4;75(5):2080–6.

- 27 González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: a review of studies in laboratory animals. *Pharmacol Biochem Behav.* 2005 Jun;81(2):300–18.
- 28 Paquette JJ, Wang H-Y, Bakshi K, Olmstead MC. Cannabinoid-induced tolerance is associated with a CB1 receptor G protein coupling switch that is prevented by ultra-low dose rimonabant. *Behav Pharmacol.* 2007 Dec;18(8):767–76.
- 29 Deadwyler S., Heyser C., Hampson R. Complete adaptation to the memory disruptive effects of D9-tetrahydrocannabinol following 35 days of exposure. 1995;17:9–18.
- 30 Gonzalez S, Manzanares J, Berrendero F, Wenger T, Corchero J, Bisogno T, et al. Identification of endocannabinoids and cannabinoid CB1 receptor mRNA in the pituitary gland. *Neuroendocrinology.* 1999;70(2):137–45.
- 31 Di Forti Marta, Marconni Arianna, Carrá Elena, Trotta Antonella, Bonomo Mateo et al. Proporción de pacientes en South London con primer episodio de psicosis atribuible a Marihuana de alta potencia: Estudios de casos y controles. *The Lancet Psychiatry Vol 2 Nro. 3 March 2015*
- 32 Reece AS. Chronic toxicology of cannabis. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2009 Jul;47(6):517–24
- 33 Anthony JC. The epidemiology of cannabis dependence. In: Roffman RA, Stephens RS, eds. *Cannabis Dependence: Its Nature, Consequences and Treatment.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2006:58-105.
- 34 Murphy L, Bartke A, editors. *Maternal cannabinoid exposure and brain development: changes in the ontogeny of dopamine neurons. Marijuana/cannabinoids: neurobiology and neurophysiology.* Boca Raton, Fla: CRC Press; 1992.
- 35 Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. (editores): *Goodman & Gilman. 2006 Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Undécima Edición.* México. 2006. Mc Graw-Hill, Interamericana 2045 pags
- 36 Lee ML, Novotny M, Bartle KD. Gas chromatography/mass spectrometric and nuclear magnetic resonance spectrometric studies of carcinogenic polynuclear aromatic hydrocarbons in tobacco and marijuana smoke condensates. *Anal Chem.* 1976 Feb;48(2):405–16.
- 37 Sherrill DL, Krzyzanowski M, Bloom JW, Lebowitz MD. Respiratory effects of non-tobacco cigarettes: a longitudinal study in general population. *Int J Epidemiol.* 1991 Mar;20(1):132–7.
- 38 World Health Organization. *Cannabis: a health perspective and research agenda.* 1997.
- 39 Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327–60.
- 40 Calignano A, La Rana G, Giuffrida A, Piomelli D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature.* 1998 Jul 16;394(6690):277–81.
- 41 Rice ASC, Farquhar-Smith WP, Nagy I. Endocannabinoids and pain: spinal and peripheral analgesia in inflammation and neuropathy. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002 Mar;66(2-3):243–56.
- 42 Ortiz Lobo A. Cannabis: ¿medicina o droga? *Psiquiatr Pública.* 1998;10(6):68–72
- 43 Ungerleider JT, Andyrsiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1987;7(1):39–50.
- 44 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1990;240(1):1–4
- 45 Sieradzan KA, Fox SH, Hill M, Dick JP, Crossman AR, Brochie JM. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study. *Neurology.* 2001 Dec 11;57(11):2108–11.
- 46 Hartley JP, Nogrady SG, Seaton A. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol. *Br J Clin Pharmacol.* 1978 Jun;5(6):523–5.
- 47 Järvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther.* 2002 Aug;95(2):203–20.
- 48 Russo E. Future of Cannabis and Cannabinoids in Therapeutics. *J Cannabis Ther.* 2004 Jan 29;3(4):163–74.
- 49 Gordon E, Devinsky O. Alcohol and marijuana: effects on epilepsy and use by patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2001 Oct;42(10):1266–72.
- 50 Gilson I, Busalacchi M. Marijuana for intractable hiccups. *The Lancet.* 1998 Jan;351(9098):267.
- 51 Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *J Psychoactive Drugs.* 1998 Jun;30(2):171–7.
- 52 Mikuriya TH. Cannabis substitution. An adjunctive therapeutic tool in the treatment of alcoholism. *Med Times.* 1970 Apr;98(4):187–91.
- 53 Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Medicinal use of cannabis in the United States: historical perspectives, current trends, and future directions. *J Opioid Manag.* 2009 Jun;5(3):153–68.
- 54 Craig W M. Efficacy of marijuana in treating chronic non cancer pain. A short review. *Clinical Services, Worker and Employer Services;* 2006.
- 55 Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003 Nov 8;362(9395):1517–26.
- 56 Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2007 Feb 13;68(7):515–21.
- 57 Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1984;3(91).
- 58 Bennett D. Growing pains for metabolomics [Internet]. 2005. Available from: <http://www.the-scientist.com/?articles.view/articleNo/16400/title/Growing-Pains-for-Metabolomics/>
- 59 World Health Organization. Final draft: Good Manufacture Practices: update supplementary guidelines for the manufacture. 2005
- 60 Cañigüeral S, Vila R. La Fitoterapia como herramienta terapéutica. *Ginecol Obstet Clínica.* 2005;6(1):43–51
- 61 Blanché C. Situación actual del sector de las plantas medicinales en España. *Rev Espec En Anestesiol Reanim.* 2005;52:451–2.
- 62 Hoffmann DE, Weber E. Medical Marijuana and the Law. *N Engl J Med.* 2010 Apr 22;362(16):1453–7.