

DOCUMENTO DE POSICIÓN DEL COLEGIO  
MÉDICO DE CHILE SOBRE EL PROYECTO DE LEY QUE  
**“MODIFICA EL CÓDIGO SANITARIO PARA  
INCORPORAR Y REGULAR EL USO MEDICINAL  
DE PRODUCTOS DERIVADOS DE CANNABIS”**



**COLEGIO MÉDICO  
DE CHILE**

(Versión oficial Colegio Médico de Chile)

**Junio 2019**

# AUTORES

## **NICOLÁS ZAMORANO MALDONADO**

Médico Psiquiatra. Departamento de Salud Pública, del Colegio Regional Santiago; Comisión de Salud Mental, Colegio Médico de Chile.

## **CRISTÓBAL CUADRADO NAHUM**

Médico salubrista. Secretario Técnico, Departamento de Políticas de Salud y Estudios, Colegio Médico de Chile. Profesor Asistente Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

## **JOSEFINA HUNEEUS**

Médica Psiquiatra Infanto-Juvenil. Comisión de Infancia, Colegio Médico de Chile.

*Agradecemos especialmente a los **Drs. Mario Hitschfeld, Mariano Montenegro y Carlos Ibañez** por sus aportes a versiones previas de este documento. Agradecemos además a la Sociedad Chilena de Pediatría, Asociación Chilena para el Estudio del Dolor, Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, y la Sociedad de Anestesiología de Chile por manifestar su apoyo al mismo.*

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores de este informe y el Colegio Médico de Chile A.G., no presentan conflictos de interés en la materia tratada en el presente informe, sin tener nexos financieros o no financieros con la industria farmacéutica o cannábica.

# ÍNDICE

Resumen Ejecutivo .....	4
Informe sobre el Proyecto de Ley que “Modifica el Código sanitario para incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis”.....	8
Introducción .....	8
Magnitud del consumo .....	8
Situación actual en el mundo .....	8
Situación actual en Chile .....	10
Daño por marihuana .....	12
Espectro legal en torno a la regulación de la marihuana .....	15
Conceptos básicos .....	15
Política comparada de la legislación de marihuana en el mundo .....	16
Experiencias de lugares en que se ha legalizado de manera recreacional .....	17
Contexto legal en Chile .....	19
El Proyecto de Ley que “Modifica el Código sanitario para incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis” .....	20
Marihuana medicinal .....	20
Breve historia del uso medicinal de cannabis y cannabinoides .....	20
Consideraciones en la legislación de la marihuana medicinal .....	21
Evidencia de la utilidad clínica de marihuana medicinal .....	22
Consideraciones sobre el Proyecto de Ley .....	24
Conclusiones .....	25
Declaración .....	26
Propuestas .....	27
Bibliografía .....	29

# RESUMEN EJECUTIVO

## INTRODUCCIÓN

Como marihuana se denomina a la planta de la especie Cannabis Sativa L. Esta planta posee más de 500 compuestos, de los cuales se conocen 120 cannabinoides, entre ellos el delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). Debido a su potencial dañino y adictivo, está sujeta a control por distintas Convenciones Internacionales y agencias reguladoras, siendo la sustancia ilegal más consumida en Chile y el mundo.

## MAGNITUD DEL CONSUMO

Se estima que el 2016 alrededor de 192 millones de personas entre los 15 y 64 años consumieron marihuana. Entre un 9% y un 30% de estos consumidores tiene un trastorno por consumo de marihuana. Así mismo, es la droga principal en un número importante de las personas que entran a un tratamiento por adicciones, conllevando una carga importante para las personas y la sociedad, desde una perspectiva sanitaria y económica.

La potencia de la droga, medida en concentración de THC y razón THC/CBD, ha aumentado sostenidamente en las últimas dos décadas. En paralelo, ha disminuido la percepción de riesgo de su uso y ha aumentado la accesibilidad.

En Chile, 1 de cada 3 adultos la ha consumido alguna vez en la vida y el 15% la ha consumido en el último año, lo que significa un aumento de 215% en los últimos 6 años. También ha aumentado la potencia de la planta, destacando que en las muestras analizadas el 2013 y 2017 aumentó la concentración de THC en un 131% y no se encontró CBD en ninguna de las muestras analizadas. Es importante destacar, que Chile es de los países que tiene el consumo de Marihuana en escolares más alto del mundo: más de un tercio de los escolares chilenos consumieron Marihuana en el último año.

## DAÑOS POR MARIHUANA

Todo medicamento o sustancia que se usará con fines médicos, debe probar primero su seguridad en estudios animales y luego en humanos. La evidencia científica disponible hasta la fecha describe una serie de daños directos e indirectos que pueden aparecer con el consumo de la planta de marihuana, así como de sus componentes aislados. El riesgo es mayor en ciertos grupos, como los niños, adolescentes y personas con vulnerabilidad genética para trastornos psiquiátricos graves, como la esquizofrenia.

Si bien los riesgos de daño asociado al consumo son mayores en población con vulnerabilidad genética y alto consumo, se puede dar en cualquier persona y a cualquier nivel de consumo, siendo los riesgos mejor conocido los siguientes:

1. Adicción o dependencia o trastorno por consumo de marihuana.
2. Daño cerebral, por exposición prenatal, en niños, adolescentes o adultos. Así mismo, puede gene-



rar alteraciones agudas y crónicas de las funciones cognitivas.

3. Riesgos de trastornos en salud mental: Riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de otra sustancia, cualquier trastorno del ánimo, cualquier trastorno ansioso, trastorno por estrés post traumático, cualquier trastorno de personalidad y psicosis.

4. Otros daños: riesgo de cáncer testicular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infarto agudo al miocardio, reacciones alérgicas, hiperémesis por cannabinoides o efectos neurológicos paradójicos asociados al uso de cannabis medicinal (causar o exacerbar esclerosis múltiple, convulsiones, epilepsia, dolores de cabeza, entre otros), entre otros.

5. Accidentes: riesgo aumentado de tener un accidente en vehículo motorizado generando lesiones al conductor y terceros.

### LEGISLACIÓN FRENTE A LA MARIHUANA

La legislación frente a la marihuana está sujeta a distintas Convenciones y regulaciones internacionales, que Chile ha ratificado.

En Chile, la Ley 20.000, promulgada el año 2005, regula el cultivo, tráfico, uso, consumo, porte y tenencia de estupefacientes, entre los que se encuentra la marihuana. La Ley se complementa con el Código Sanitario y Decretos derivados, entre los que destaca el Decreto 404 y 405.

El día 7 de enero de 2019, se inició en la Comisión de Salud del Senado la discusión del proyecto de Ley que busca incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis. El proyecto busca modificar el Código Sanitario en su artículo 98 bis, modificando las regulaciones que la Ley 20.000 hace sobre la Cannabis y sus productos derivados en sus artículos 8, 9 y 50. En este sentido, el principal cambio sería permitir que las personas siembren, planten, cultiven o cosechen cannabis, requiriendo para esto la sola autorización de un médico a través de la receta médica, sin necesidad de la autorización por el Servicio Agrícola y Ganadero.

No obstante, Cannabis y sus derivados, siguen estando en los listados de regulación más estricta dentro de las Convenciones Internacionales que regulan el control de los estupefacientes y psicotrópicos, respectivamente. Esto fue revisado en la reunión número 41 de WHO Expert Committee on Drug Dependence 2018, pero aún está pendiente el informe oficial. Sin embargo, información preliminar indicaría que esta comisión habría recomendado a la OMS que Cannabis y su resina no deberían estar en la lista IV de la Convención de 1961, pero sí continuar en la Lista I, es decir que debería estar sujeta a todas las medidas de fiscalización aplicables a los estupefacientes en virtud de la Convención. De esa misma manera, la planta de Cannabis, así como todas las sustancias que tengan THC o alguno de sus isómeros en una concentración mayor al 0,2% (es decir toda sustancia derivada de Cannabis con algún efecto psicotrópico que no esté en una preparación farmacéutica), quedarían dentro de la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes. Esto permitiría evitar confusiones, como la que se produce con la dualidad de estar en la lista II de la Convención de 1971 y a su vez en la lista I y IV de la Convención de 1961, o con la definición de "extractos y tinturas", estableciendo que toda sustancia que tiene una concentración de THC o sus isómeros mayor de 0,2% y no esté en una preparación farmacéutica ya entra en la Lista I de la Convención de 1961 y debe seguir esas medidas de regulación.



## CONSIDERACIONES EN EL USO DE MARIHUANA MEDICINAL

La planta de marihuana completa o no procesada no tiene aprobación en ninguna agencia de control de estupefacientes del mundo para uso medicinal. Ningún país europeo ha aprobado el autocultivo para uso medicinal, ya que a través de esta medida resulta muy difícil el control de los componentes y calidad de lo cultivado, así como el uso que se le dará a la planta (sobre todo preocupa el uso recreacional o inhalado).

Recientemente, la fundación Epistemonikos (base de datos colaborativa para la búsqueda de evidencia en salud, sin fines de lucro y sin nexo con la industria farmacéutica), trabajó para sintetizar toda la evidencia existente sobre los efectos del uso medicinal del cannabis y sus derivados, siendo la revisión sistemática mundial más exhaustiva realizada hasta la fecha. De acuerdo a los resultados obtenidos concluye que: "En base a la investigación científica existente, es posible concluir que no existe ninguna condición en la cual los beneficios derivados del uso de cannabis o productos derivados sean superiores a sus efectos adversos y riesgos".

## CONSIDERACIONES SOBRE EL PROYECTO DE LEY

- La Ley actual chilena no impide el uso medicinal de cannabis y sus derivados mientras tenga las autorizaciones pertinentes, lo que incluye estándares mínimos de control a la producción. **El proyecto de Ley intenta eliminar estas medidas de control, quitando la garantía de eficacia, seguridad y calidad que necesita la población.**

- Así mismo, es importante destacar que la legislación actual sanciona como una falta el consumo o porte en vía pública. Nadie se va a la cárcel por consumir, sino que por traficar. En este sentido, **este proyecto de ley no es necesario, ni adecuado, para prevenir que traten como "delincuentes" a los que pretenden dar un uso terapéutico a la marihuana.**

- La autorización para el tratamiento, según el proyecto de Ley, la tiene que dar un médico cirujano. No están definidas las patologías sobre las cuales se podría dar el tratamiento.

- El Proyecto de Ley actual **no garantiza medidas de control mínimamente suficientes.** Es por esto que este proyecto de Ley corre el riesgo de transformarse en una legalización de facto del autocultivo de marihuana para cualquier fin, involucrando en ello al gremio médico.

- Dado que no se conocen con exactitud las concentraciones de los componentes dentro de la planta producida artesanalmente, resultaría imposible que un médico cirujano pueda recetar de manera responsable a la planta de marihuana con fines medicinales mediante autocultivo. Esto porque los preparados caseros no permiten dosificar adecuadamente un tratamiento. En términos prácticos, sería como recetar una cantidad de hojas de adormidera en vez de una dosis conocida de morfina.

A esto hay que sumarle que, dado que la evidencia científica no ha demostrado de manera convincente la utilidad clínica del uso de cannabis o sus componentes, la **indicación de esta planta no estaría dentro de una buena práctica clínica.**



## DECLARACIÓN

Por los motivos planteados, queremos manifestar que **como Colegio Médico no estamos de acuerdo con el proyecto de Ley discutido**, ya que **no da los resguardos necesarios para otorgar un tratamiento adecuado, seguro y basado en la evidencia**, para las personas que buscan en la marihuana la solución a un problema de salud no resuelto por el sistema de salud.

Es así, que queremos manifestar que como médicos y médicas no estamos dispuestos a indicar sustancias cuyos potenciales efectos negativos sobre la salud son conocidos, sin el respaldo de pruebas de eficacia, seguridad y calidad necesario para hacerlo de manera responsable y respetando los principios éticos básicos que nos exige nuestro quehacer profesional, como tampoco estamos dispuestos a ser un medio para la legalización de facto de una sustancia sabidamente nociva para la salud de la población.

## PROPUESTAS

- No comprometer a los médicos a recetar un conjunto de sustancias de las cuales no se saben sus composiciones, su utilidad clínica y la cual presenta riesgos conocidos.

- Trabajar junto a las Sociedades científicas y MINSAL un plan para cubrir efectivamente la necesidad de las personas con epilepsia refractaria y otras enfermedades neurológicas, basándonos en las medidas terapéuticas que sabemos que son efectivas y seguras.

- Trabajar junto a las Sociedades científicas y el MINSAL, un plan para garantizar el acceso a cuidados paliativos no oncológicos, que incluya cobertura de oportunidad y financiera.

- Actualmente en Chile la promoción de "cannabis medicinal" y "conductas cannábicas" transgreden el Código Sanitario. Proponemos trabajar en conjunto con SENDA y el MINSAL, mejores medidas de regulación y control.

- Proponemos instancias para mejorar la educación que se entrega a la población y los médicos en formación sobre el tema, de modo de tomar mayor conciencia sobre el riesgo de la disminución de la percepción de riesgo y del uso indiscriminado de esta droga.

-Trabajar en conjunto con SENDA y MINSAL, políticas de prevención efectivas, tanto prevención ambiental estructural, como prevención programática, basadas en la evidencia, en la línea de los estándares internacionales de la prevención y el tratamiento de Naciones Unidas (UNODC y OMS).

Por último, queremos manifestar nuestra disposición a trabajar sobre cualquier proyecto de ley o intervención que se quiera discutir, pero basándonos en las medidas que sabemos que han resultado ser más costo-efectivas y siempre velando por la salud de nuestra población.

*\* La bibliografía in extenso puede encontrarse en la versión completa del informe a continuación.*

Junio 2019



# INFORME

## Sobre el Proyecto de Ley que “Modifica el Código sanitario para incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis”

### INTRODUCCIÓN

La Marihuana es el nombre popular por el cual se conoce a la planta de la familia Cannabaceae, género Cannabis, especie Cannabis sativa L., la cual a su vez tiene dos subespecies: sativa e indica. Esta planta ha sido producida y utilizada con distintos fines a través de la historia de la humanidad: textil, medicinal, recreacional y espiritual.

La planta en sí tiene más de 500 compuestos, de los cuales se conocen 120 cannabinoides y 140 terpenos, entre otras sustancias. Los cannabinoides de la planta son llamados fitocannabinoides para diferenciarlos de los endocannabinoides y los cannabinoides sintéticos. Dentro de los componentes más conocidos y estudiados están el (-)-trans-delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), que producen parte del efecto psicotrópico y protector de este efecto, respectivamente.

Debido a su potencial dañino y adictivo, y a su “escaso o nulo valor terapéutico”, la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961, clasifica a la planta de Cannabis en la lista I y IV, restringiendo su uso (1).

Actualmente, la marihuana es la sustancia adictiva ilegal más consumida en el mundo y en Chile.

Recientemente, se inició en la Comisión de Salud del Senado de Chile, la discusión del Proyecto de Ley Cultivo Seguro, que busca legalizar el autocultivo de la planta de marihuana con fines medicinales.

**Como Colegio Médico de Chile, creemos que es nuestro deber contribuir en la discusión responsable e informada de cualquier tema que afecte la salud de Chile. Es por este motivo, que preparamos este documento informativo. Sugerimos también revisar el Resumen Ejecutivo.**

Debido a dichos emitidos previamente, nos es importante recalcar que el Colegio Médico no presenta vínculos financieros o no financieros con la industria farmacéutica, siendo una de las líneas éticas de nuestra institución en el último tiempo una separación estricta de la práctica médica de los intereses comerciales de industrias relacionadas, en concordancia con lo que asociaciones como Médicos Sin Marca ha impulsado como un nuevo estándar ético para la profesión. De esta manera, la política del Colegio Médico es contribuir a la discusión seria e informada, evitando que intereses económicos, como los de la gran industria cannábica, influyan de manera indebida en la toma de decisiones de la población de nuestro país. Es de esta forma, que entendemos nuestra responsabilidad con el país para avanzar hacia una salud como un derecho universal.

### MAGNITUD DEL CONSUMO

#### Situación actual en el mundo

La marihuana es la sustancia ilegal más consumida en el mundo. El año 2016, se estima que 192 millones de personas entre los 15 y 64 años consumieron marihuana en el último año, lo cual corresponde a un incremento del 16% en el último decenio. De éstos, 13,8 millones son jóvenes de 15 y 16 años, correspondiendo al 5,6% de esta población (2).



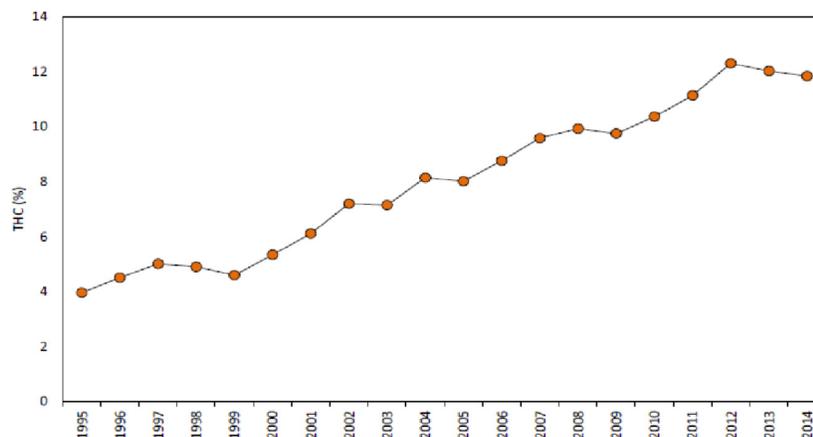
Los estudios muestran que entre el 9 y el 30% de los consumidores de marihuana desarrollan un trastorno por consumo de marihuana, siendo este riesgo entre 4 a 7 veces mayor entre los que inician el consumo antes de los 18 años (3).

La marihuana es la droga principal de abuso en el 46% de las personas que entran a tratamiento en América (4). En Europa, es la responsable de la mayoría de los nuevos tratamientos (5), con un aumento de un 76% entre el 2006 y 2016 (6).

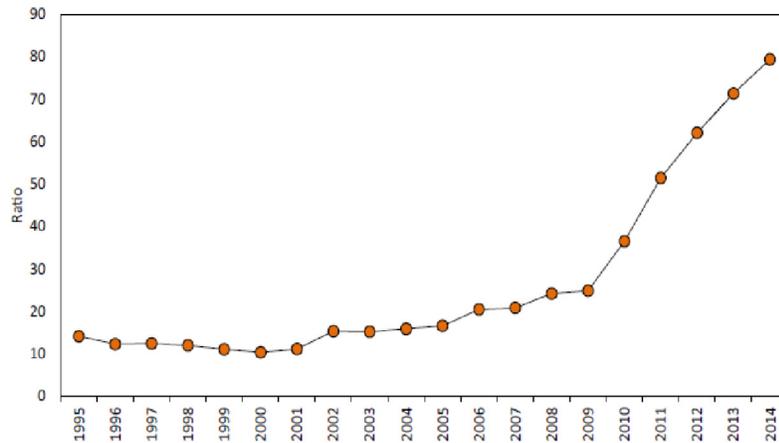
En cuanto a muertes relacionadas con drogas, las estadísticas son dispares entre los países y probablemente haya diferencias en los registros de las distintas naciones. La principal droga relacionada con muertes son los opioides (fentanilo y opioides sintéticos, entre otros). La marihuana es la segunda droga relacionada con muertes en casi la mitad de los países en que existe estadística al respecto (7). Fischer et al., estudiaron las muertes atribuibles a marihuana en Canadá, encontrando que el riesgo mayor ocurre en las muertes por accidentes en vehículos motorizados asociados al uso de la sustancia. Ellos estimaron que entre el 4 al 12% de las muertes por accidentes en vehículos motorizados involucran el manejar bajo el efecto de la marihuana, lo que significa entre 89 a 267 muertes y entre 6.825 a 20.475 lesionados por esta causa el 2010 (8).

En cuanto a la potencia, ésta ha aumentado en prácticamente todos los lugares del mundo, medida a través de la concentración de THC y THC/CBD. Por ejemplo, en Europa desde el 2006 al 2015 la concentración de THC aumentó en un 90% para la resina y un 80% para la planta (9). En Estados Unidos, Mahmoud analizó el resultado del análisis de 38.681 muestras de cannabis, provenientes de 8 laboratorios DEA regionales, desde 1995 a 2014. El estudio muestra que ha habido un aumento del contenido de THC de 4% aprox. en 1995 a 12% aprox. el 2014 (figura 1A). Por el contrario, ha disminuido la concentración de CBD de 28% en el 2001 a menor a 15% el 2014. Esto llevó a un cambio en la relación de THC/CBD de 14 en 1995 a 80 el 2014 (figura 1B). Vale destacar que la mayoría de los estudios en que se busca un potencial medicinal, se hacen con marihuana que tiene una potencia entre 1,5 y 4% de THC (10).

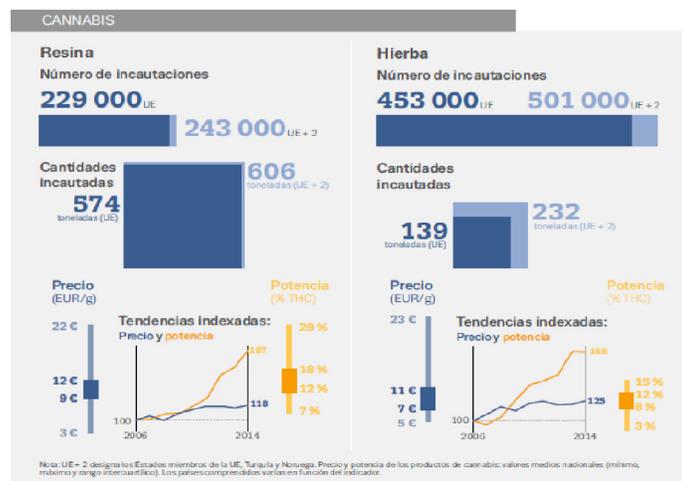
**Figura 1A:** Concentración promedio de THC-cannabidiol en muestras de especímenes de drogas requisadas por año, 1995-2014, Estados Unidos.



**Figura 1B:** Razón de concentración promedio de THC-cannabidiol en muestras de especímenes de drogas requisadas por año, 1995-2014, Estados Unidos.



Extraídas de: Mahmoud A., et al.. (2016). Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States. *Biological Psychiatry*, 79, 613-619.



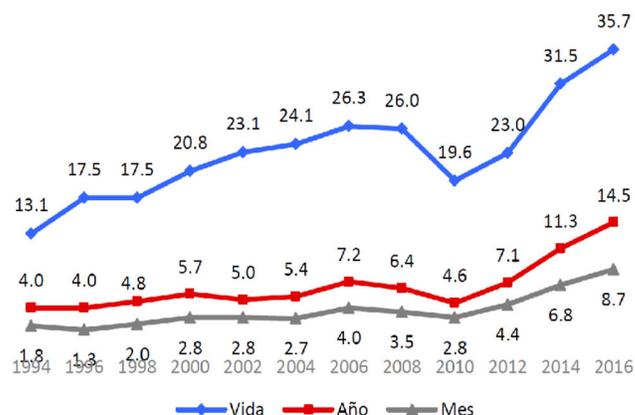
Observatorio Europeo de la Drogas y las Toxicomanías. (2016). Informe Europeo sobre drogas. Tendencias y novedades.

### Situación actual en Chile

La marihuana es la sustancia ilegal más consumida en Chile. Se estima que alrededor de 1 de cada 3 adultos la ha consumido alguna vez en la vida y que el 15% la ha consumido en el último año (11). Esta prevalencia ha ido en aumento, **observándose un aumento de su consumo del 215% en los últimos 6 años, lo que va de la mano de una disminución de la percepción de riesgo** y un aumento de la percepción de accesibilidad. Vale destacar que este fenómeno no se ha observado en el resto de las sustancias de abuso evaluadas por el Observatorio Chileno de Drogas (11). Esta prevalencia de consumo es más alta en el grupo etario entre 19 a 25 años, en donde la prevalencia anual alcanzó un 34% en el 2016 (11).



**Gráfico 1:** Evolución Prevalencias de Consumo de Marihuana, Chile 1994-2016 (%)



Observatorio Chileno de Drogas, SENDA. (2017). XII Estudio de drogas en población general de Chile, 2016.

Por su parte, **Chile tiene el consumo de Marihuana en escolares más alto del mundo** (53). 1 de cada 3 escolares chilenos consumieron Marihuana en el último año (34,2% consumo escolar de último año) (54).

En Chile, los datos de la UNDOC nos muestran que la droga principal de abuso en personas que entran a tratamiento es la cocaína y sus derivados, estando en segundo lugar la marihuana con alrededor del 7% (4). No obstante, el 61% de las personas que entraron a tratamiento en SENDA a través del Programa de tratamiento para niños, niñas y adolescentes con consumo problemático de alcohol y otras drogas durante el primer semestre del año 2018, fueron por marihuana. Esta proporción es aún mayor a más tempranas edades (55).

En cuanto a la potencia de la marihuana en Chile, existen datos escasos, a pesar de que legalmente debe analizarse toda la marihuana que se elimina (el servicio de salud tiene hasta 15 días), dejando una muestra para re análisis si es solicitado, que se debe guardar por 2 años. Alcaman, et al. hicieron una revisión en Chile del contenido de cannabinoides de una pequeña muestra de la marihuana incautada entre el 2013 y 2017, en donde encontraron que el contenido de THC aumentó un 131% entre el 2013 y 2017 (de 4,7% a 10,9%), el contenido de cannabinoles (metabolito del THC) aumentó de 2,6% a 7,4% y lo que es más preocupante, no se encontró CBD, el componente protector de muchos de los efectos adversos, en ninguna de las muestras analizadas. (12).

En cuanto a la conducción bajo los efectos de la marihuana, el 3,5% de los conductores entrevistados el 2016 manejaron bajo los efectos de esta droga, lo que representa un aumento de 0,3 puntos porcentuales respecto al 2014 (variación no significativa). La desagregación por sexo muestra una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, con 4,5% frente a 1,6%, respectivamente (brecha significativa). A diferencia de lo ocurrido con el alcohol, por edad el tramo de 17 a 25 años presenta las mayores prevalencias de esta conducta con 10,1%; en otras palabras, 1 de cada 10 jóvenes que cuenta con licencia condujo un vehículo en los últimos 12 meses bajo la influencia de la marihuana. Respecto al 2014, la variación observada en el tramo de 17 a 25 años de edad es estadísticamente



significativa (de 4,4% a 10,1%). Vale destacar que este fenómeno no se ha observado con el alcohol u otras drogas evaluadas (11).

## DAÑOS POR MARIHUANA

Las investigaciones científicas de las últimas décadas han demostrado el impacto negativo del consumo de cannabis en distintas áreas de la vida de las personas. Si bien la mayoría de estos daños han sido estudiados en el uso recreacional, el uso medicinal no está exento de estos efectos. Más aún, los fármacos con componentes conocidos de cannabis tampoco están exentos de efectos colaterales y adversos.

Sin intentar hacer una revisión exhaustiva de la literatura al respecto, describiremos los daños más representativos causados por la marihuana.

**1.- Adicción:** A pesar de la variabilidad inter individual, la evidencia disponible apoya que el uso habitual de marihuana puede llevar al desarrollo de una adicción. Esto puede ocurrir incluso en individuos que iniciaron su uso como cannabis con fines medicinales. Los estudios muestran que entre el 9 y el 30% de los consumidores de marihuana desarrollan un trastorno por consumo de cannabis. Este riesgo aumenta en 4 a 7 veces entre los que inician el consumo antes de los 18 años (3) y al 25-50% entre los que consumen marihuana a diario (13).

Existe evidencia que sugiere que el uso de marihuana precede el uso de otras sustancias lícitas e ilícitas, y el desarrollo de una adicción a otras sustancias. El estudio SENDA del año 2009, con una muestra de **alumnos de 13 a 18 años**, mostró que **el riesgo de consumir drogas como cocaína o pasta base es dos veces mayor para individuos que previamente han experimentado con la marihuana** (13).

Por su parte, López-Quintero et al., observaron que los que tenían una dependencia a la marihuana y usaban otra sustancia como alcohol, nicotina o cocaína, tenían más probabilidades de hacerse dependientes de estas otras sustancias que los que no tenían una dependencia a la marihuana (14).

Esto que se ha observado en la mayoría de los estudios epidemiológicos, es respaldado por estudios pre clínicos y clínicos en donde se ha observado que el uso de la marihuana, así como del alcohol y nicotina, puede predisponer biológicamente al individuo a consumir otras sustancias, fenómeno denominado sensibilización cruzada (15). Es así que Zehra, et al., observaron que el trastorno por uso de cannabis producía los cambios neurobiológicos en el cerebro descritos en el modelo de "3 etapas de la adicción" descrito por Koob y Volkow (16). Sin embargo, es importante destacar que la hipótesis del uso de marihuana como "puerta de entrada" a otras drogas ilícitas muestra una asociación que por sí sola es insuficiente para explicar la complejidad de los trastornos de adicción (13).

**2.- Efectos cerebrales estructurales:** La marihuana produce cambios estructurales que se pueden evidenciar a nivel cerebral y que varían según el grupo etario de exposición:

- Prenatal: el uso de cannabis durante el embarazo ha sido asociado a cambios cerebrales en el feto, con disminución en la materia blanca y gris (13), (17).
- Adolescencia: el uso de cannabis en esta etapa produce alteraciones en el desarrollo del sistema cannabinoide, lo cual podría favorecer una desregulación del desarrollo de otros sistemas de neurotransmisores como el gabaérgico, dopaminérgico, glutamatérgico, opiáceo, entre otros (13), (18).



En comparación con controles no expuestos, adultos que presentaron uso de marihuana regular en la adolescencia, mostraron daño en la conectividad neural con menor cantidad de fibras en el fórnix hipocampal, el esplenio del cuerpo calloso y las fibras comisurales (13), (19).

Orr, et al. encontraron que adolescentes con consumo de cannabis en sólo una o dos ocasiones, en comparación con adolescentes que nunca han usado cannabis, presentaban alteraciones en el volumen de sustancia gris de los lóbulos temporales medios bilaterales, cíngulo posterior bilateral, giro lingual y cerebelo. El análisis de los datos longitudinales mostraba que es poco probable que la diferencia encontrada precediera al consumo de cannabis (20).

No obstante, Scott, et al., no encontraron diferencias significativas de gran magnitud del volumen cerebral, grosor de la corteza y densidad de la materia gris, entre adolescentes y adultos jóvenes usuarios versus no usuarios de cannabis. (57)

- **Adulthood:** en cuanto a trastornos neuro-estructurales, si bien la evidencia existente sobre el uso crónico de cannabis es inconsistente, a modo general los estudios sugieren que el uso de cannabis a largo plazo podría causar alteraciones persistentes, tanto en la morfología como en la función cerebral (13). También podría causar alteraciones en la conectividad y en el acoplamiento estructura-funcionalidad, principalmente en áreas como el hipocampo y caudado (21).

En estudios que comparan usuarios crónicos de cannabis con controles sanos, la alteración cerebral reportada con mayor frecuencia ha sido la disminución del volumen hipocampal, seguida por alteraciones en la amígdala, cerebelo y corteza prefrontal (13), (22).

**3.- Función cognitiva:** La exposición aguda y crónica a marihuana se ha relacionado con un impacto negativo en funciones cognitivas mayores, como el aprendizaje verbal, la memoria y la atención, particularmente cuando el consumo es iniciado en la adolescencia (13), (23).

Una revisión sistemática con meta-análisis reciente evidencia cuantitativamente los efectos negativos de la marihuana, demostrando diferencias significativas en aprendizaje, memoria de largo plazo, funciones ejecutivas de abstracción, cambio, inhibición, memoria de trabajo, atención y velocidad de procesamiento de la información. Cabe destacar que las asociaciones nombradas poseen un tamaño de efecto pequeño, revierten en parte luego de un período de abstinencia y que el diseño del estudio no contempla una medición de déficits cognitivos previo al consumo (13), (24).

Un estudio realizado con neuroimágenes efectuado en escolares de Santiago de Chile, además de reafirmar una asociación significativa entre el consumo de marihuana y el deterioro de funciones cognitivas implicadas en el aprendizaje, evidenció diferencias entre los consumidores y los controles al estudiarlos con Neuro SPECT, detectando en los primeros hipoperfusión en distintas áreas de la corteza cerebral relacionadas a funciones como: la cognición (por hipoperfusión en el área 36 de Brodmann), el control del ánimo (área 25 de Brodmann) y la función ejecutiva (áreas 10 y 11 de Brodmann). Estos hallazgos en las imágenes fueron concordantes con los resultados obtenidos por los mismos estudiantes en las pruebas neuropsicológicas (13), (25).

Meier, et al., en un estudio prospectivo longitudinal en que siguieron a 1037 individuos desde su nacimiento hasta los 38 años, encontraron que el uso persistente de cannabis se asociaba a una disminución de funciones neuropsicológicas de varias áreas, incluyendo el coeficiente intelectual (6 a 8 puntos



del CI). Esta asociación era mayor si el inicio del consumo sucedía en la adolescencia y si la persistencia del consumo era mayor. Estas alteraciones no revierten completamente con el cese del consumo en los que iniciaron su consumo en la adolescencia, sugiriendo efectos permanentes del consumo (26).

**4.- Salud mental:** Otro efecto adverso de la marihuana es el deterioro de la salud mental en diversos ámbitos.

Estudios han demostrado que usuarios de cannabis presentan mayores tasas de trastornos afectivos y ansiosos, aunque existe evidencia contradictoria (13), (27). Lichenstein, et al., demostraron en un estudio longitudinal prospectivo que el patrón de frecuencia del uso de cannabis en adolescentes podría tener consecuencias negativas en el logro académico y síntomas depresivos a través de una alteración en el circuito neural de recompensa (28). Por su parte, Hasin, et al., encontró que el trastorno por uso de marihuana en los últimos 12 meses se asociaba a un trastorno por uso de otra sustancia (OR: 9,0; IC 95%: 6,65-12,19), cualquier trastorno del ánimo (OR: 3,8; IC 95%: 3,10-4,56), cualquier trastorno ansioso (OR: 2,8; IC 95%: 2,24-3,39), trastorno por estrés post traumático (OR: 4,3; IC 95%: 3,26-5,64) y cualquier trastorno de personalidad (OR: 4,8; IC 95%: 3,96-5,75), todos estadísticamente significativos (29).

Además, existe evidencia convincente de que el uso de cannabis se asocia a mayor riesgo de desarrollo de psicosis (13), (30). Este riesgo parece ser modulado por distintos factores, entre ellos la edad de inicio de consumo (mayor en la adolescencia), los patrones de exposición, la potencia basada en el contenido de THC (confiriendo el mayor riesgo al uso regular de alta potencia) y factores de vulnerabilidad preexistentes (13), (31). Si bien esta asociación es más fuerte en individuos con vulnerabilidad previa para psicosis, existe un porcentaje menor, pero significativo (2.2%), de aumento en el riesgo en usuarios de cannabis sin predisposición conocida.

Por otro lado, en cuanto a la predisposición para desarrollar psicosis, se le ha asignado un rol a la susceptibilidad genética. Un estudio de casos y controles logró confirmar que una variación genética en el locus rs2494732 del gen AKT1 influenciaría el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico en usuarios de cannabis. El ingrediente activo del cannabis THC, puede inducir la fosforilación del gen AKT1 con su activación en varias áreas cerebrales, incluyendo al estriado. La activación de su cascada tiene un efecto en la señalización del receptor dopaminérgico D2 y su rol en trastornos psicóticos, por lo que es posible que por esta vía aumente la vulnerabilidad a presentar psicosis (13), (32).

**5.- Otros daños:** El uso de marihuana se ha asociado a otros daños agudos y crónicos.

Por un lado, evidencia limitada nos muestra que el consumo agudo de marihuana se asocia a un aumento hasta de 5 veces de sufrir un ataque al corazón en la hora posterior al consumo (15). En este mismo sentido, Jouanjus, et al., en una revisión de los casos reportados a la Red de adicto vigilancia de Francia entre el año 2006 al 2010 encontraron que el 1,8% de los reportes por cannabis fueron por causas cardiovasculares, siendo principalmente complicaciones graves, en hombres y con una edad promedio de 34 años. El 26% de estas complicaciones fueron mortales. De esta revisión, concluyen que la Cannabis potencialmente podría ser un factor gatillante de complicaciones cardiovasculares en personas jóvenes (33).

Por otra parte, el uso marihuana en la adolescencia se ha asociado a un tipo agresivo de cáncer testicular (15).



En el caso de la marihuana fumada, se ha visto un aumento de síntomas de enfermedad pulmonar obstructiva (bronquitis crónica, hiperinsuflación pulmonar, aumento de la resistencia e inflamación de la vía aérea grande) y riesgo de infecciones de las vías aéreas entre los consumidores (15).

Existen otros efectos colaterales menos frecuentes reportados, como la alergia a la *Cannabis sativa* (34), la hiperémesis por cannabinoides o efectos neurológicos paradójicos asociados al uso de cannabis medicinal (causar o exacerbar esclerosis múltiple, convulsiones, epilepsia, dolores de cabeza, entre otros) (35).

**6.- Daños indirectos:** Existen varios daños indirectos asociados al consumo de cannabis. En este informe mencionaremos sólo uno, por la gravedad de sus consecuencias y la importancia de tenerlo presente al tomar medidas de salud pública:

- Accidentes vehiculares: El efecto de la intoxicación aguda por THC se asocia a peores habilidades necesarias para conducir. El THC plasmático se ha asociado con un aumento del tiempo de reacción, del procesamiento de información, disminución en la coordinación perceptual-motora, el desempeño motor y la atención (13), (36). Li et al., en un meta análisis de 9 estudios epidemiológicos encontraron que el uso de marihuana aumenta el riesgo de chocar en un vehículo motorizado con un odds ratio de 2,66. Este riesgo se mantenía cuando se corregía por factores confundentes y era dosis dependiente con la concentración de metabolitos del THC encontrado en orina (37). Así mismo, **marihuana es la sustancia ilegal más encontrada en conductores que tuvieron un accidente, incluyendo fatales** (15).

## ESPECTRO LEGAL EN TORNO A LA REGULACIÓN DE LA MARIHUANA

### Conceptos básicos

Para poder comprender mejor el espectro legal en que se puede mover la legislación sobre la marihuana, es importante comprender los siguientes conceptos (definiciones adaptadas de la Unión Europea y la Biblioteca del Congreso Nacional de Chile):

- Despenalización: se refiere a la introducción de la posibilidad o la política de cerrar un caso criminal, disminuyendo o dejándolo sin sanción. Un acto puede despenalizarse por varios motivos, como por ejemplo por considerarse "menor" o porque no es de interés público perseguirlo. Un ejemplo de esto, puede ser la despenalización de la tenencia de marihuana que se practica en algunos países. De esta forma, la despenalización es el acto en que un delito penal pasa a ser un delito penal no sancionado o con una sanción menor.

- Descriminalización: con este término nos referimos a la eliminación de un comportamiento o actividad del derecho penal. Así, el hecho deja de ser un "crimen". No obstante, no significa que la conducta sea legal, lo que significa que el acto aún puede tener sanciones no penales o administrativas y en el caso de la marihuana, ésta aún puede ser confiscada. De esta forma, el acto pasa ser de un delito penal a una falta.

- Legalización: el acto de legalizar lo podemos definir como el permitir dentro de la Ley a un acto que antes estaba prohibido. En otras palabras, significa quitar del acto todas las sanciones criminales y administrativas. Esto no significa que no puedan existir regulaciones, como suceden en el caso del tabaco y el alcohol.



También es importante mencionar que existen distintos niveles de legalización dependiendo de las regulaciones que se instauren. De esta forma, existe un rango de opciones que caben dentro del concepto de legalización. El extremo de este rango de opciones pareciera ser que cae en la posibilidad de promover y vender la sustancia con uso recreacional, con recolección de impuestos con la venta, lo cual se puede encontrar en algunos estados de Estados Unidos en relación a la marihuana.

### Política comparada de la legislación de marihuana en el mundo

El problema de las drogas es un tema complejo, ya que incluye aspectos biológicos, psicológicos, sociales y espirituales, es decir al ser humano en toda su integridad.

Así mismo, la legislación al respecto, como su aplicabilidad dentro de la salud pública y seguridad social, es compleja, ya que se debe dar dentro de un marco legal (Convenios Internacionales y legislación de cada país) y cultural, los cuales son distintos entre cada país.

Además, existen otros factores que pudiesen influir en la efectividad y aplicabilidad de la Ley, como la interpretación y rigurosidad en que se aplica la Ley, la percepción de los usuarios de las penas expresadas en la Ley, las políticas anti-tabaco, estrategias de prevención ambiental, entre otros (9).

Hasta el momento, existen controversias sobre el mejor modelo para disminuir el consumo de marihuana, dentro del amplio espectro que existe. El siguiente gráfico fue realizado por el Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a Drogas, en el que evalúan el efecto de políticas de drogas más restrictivas o permisivas en el uso de la sustancia. Vale destacar que en ninguno de estos países está legalizado el uso recreacional y en ninguno el autocultivo con fines médicos (9):

### Uso de cannabis antes y después de cambios en la legislación de los países seleccionados: uso en los últimos 12 meses en adultos jóvenes (15-34 años)

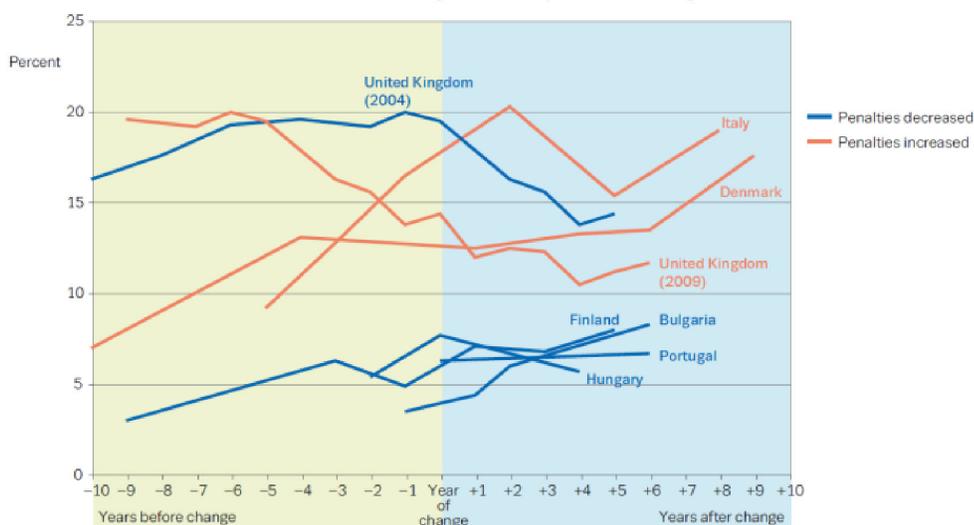


Gráfico extraído de Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a Drogas. (2018). Cannabis Legislation in Europe. An Overview.



Por su parte, la OMS declara que el CBD puro es una sustancia segura, sin potencial adictivo y con probable utilidad médica, especialmente en la epilepsia. Por este motivo, no debería tener las mismas regulaciones que la Cannabis y el THC (38).

Así mismo, las plantas cultivadas para fibra con una concentración de THC menor a 0,2% sólo requieren el control de calidad solicitado para las medicinas herbales (9).

Por el otro lado, la última publicación oficial de la OMS frente al tema de Cannabis son el informe, así como las conclusiones y recomendaciones, realizadas por la reunión número 40 de "WHO Expert Committee on Drug Dependence (ECDD)". Entre las recomendaciones de este informe, está que se realice una revisión de la Cannabis y las sustancias relacionadas con la Cannabis, para dar recomendaciones frente al nivel de control que debería tener la OMS. Esto resulta lógico y recomendable dado que no había una revisión actual con la nueva información disponible sobre este tema (56).

Esta revisión indicada se realizó en noviembre del 2018 en la reunión número 41 de la ECDD. Aún no hay un informe oficial de esta reunión.

Sin embargo, información preliminar indicaría que esta comisión habría recomendado a la OMS que Cannabis y su resina no deberían estar en la lista IV de la Convención de 1961, pero sí continuar en la Lista I, es decir que debería estar sujeta a todas las medidas de fiscalización aplicables a los estupefacientes en virtud de la Convención.

De esa misma manera, la planta de Cannabis, así como todas las sustancias que tengan THC o alguno de sus isómeros en una concentración mayor al 0,2% (es decir toda sustancia derivada de Cannabis con algún efecto psicotrópico que no esté en una preparación farmacéutica), quedarían dentro de la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes. Esto permitiría evitar confusiones, como la que se produce con la dualidad de estar en la lista II de la Convención de 1971 y a su vez en la lista I y IV de la Convención de 1961, o con la definición de "extractos y tinturas", estableciendo que toda sustancia que tiene una concentración de THC o sus isómeros mayor de 0,2% y no esté en una preparación farmacéutica ya entra en la Lista I de la Convención de 1961 y debe seguir esas medidas de regulación.

### **Experiencias de lugares en que se ha legalizado de manera recreacional**

Si bien el objetivo de este informe es dar información útil frente al proyecto de Ley actual que busca el uso medicinal de cannabis, por el riesgo de que este proyecto de Ley se transforme en una legalización de facto del autocultivo de marihuana para cualquier fin, es que encontramos pertinente mencionar la información inicial que tenemos de los lugares en que se ha legalizado el uso de recreacional de la marihuana.

Hasta la fecha, existen 9 Estados de Estados Unidos, el Distrito de Columbia, Uruguay y recientemente Canadá en que se ha legalizado el uso de marihuana para fines no médicos. Vale destacar que, si bien todos estos lugares permiten el uso recreativo de la marihuana, existen diferencias entre ellos, principalmente en la forma de producción y obtención de la marihuana, y en el permitir o no la comercialización.

Ningún país en Europa ha aprobado el uso de marihuana recreacional (9).



Hasta el momento, la evidencia sobre el impacto de estas legislaciones es incipiente y no permiten ver el real impacto. No obstante, tenemos alguna evidencia que nos permite ver el efecto inicial de estas leyes.

**En Colorado, uno de los primeros Estados en adoptar medidas para autorizar el uso de cannabis con fines no médicos en Estados Unidos, el consumo de marihuana ha aumentado considerablemente en la población de 18 a 25 años y en mayores de 26 años, y se ha mantenido relativamente estable en la población de 17 y 18 años. No obstante, en ese estado se ha producido un aumento considerable de las visitas a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios y las muertes por accidente de tráfico relacionados con la marihuana, así como de los casos de conducción bajo los efectos de esta sustancia (2).**

En las estadísticas descritas en el Informe del impacto de la legalización de la marihuana en Colorado se describen los siguientes datos desde que el uso recreacional de marihuana fue legalizado (39):

- Muertes de tráfico relacionadas con marihuana aumentó 151%, mientras que todas las muertes por tráfico en Colorado aumentaron 35%. Así, las muertes por accidente de tráfico en que había un conductor que daba positivo a marihuana aumentó de 55 muertes el 2013 a 138 muertes el 2017. En ese mismo sentido, el porcentaje de muertes por tráfico en que la marihuana estaba relacionada aumentó de 11% el 2013 a 21% el 2017.
- Aumento en el consumo de marihuana en el último mes en un 45%.
- Aumento en un 52% de las visitas a urgencias relacionadas con marihuana. Con un aumento en un 148% de las hospitalizaciones relacionados con marihuana.
- Las incautaciones aumentaron en un 39%, de 242 entre los años 2009-12, a 336 entre los años 2013-17. Así mismo, las incautaciones realizadas a través del sistema de correo aumentaron en 1042% (de 52 a 594).
- Aumento de un 19% de los crímenes violentos y en un 8% en los crímenes de propiedades.
- Disminución en un 62% del precio promedio de la flor de la planta de marihuana usada por adultos desde el 2014 al 2017. Así mismo, aumentó la concentración de THC de un 16% a 20% en estos mismos años.

En Uruguay se legalizó el uso recreacional de marihuana (40). En ese país se pueden obtener hasta 480 gramos por persona al año en las farmacias y los clubes de cannabis o mediante cultivo doméstico o autocultivo. La reglamentación del cannabis de ese país autoriza la disponibilidad de productos de cannabis con un contenido de THC de hasta el 9% y un contenido mínimo de CBD del 3%. Recién a mediados de 2017 comenzó el proceso de inscripción de quienes deseaban adquirir cannabis en farmacias con fines no médicos, al igual que la venta de esa sustancia a través de una red de 16 farmacias (2). Los datos del informe del mercado regulado de cannabis calculan que sólo el 24% de los consumidores de cannabis lo hace a través de la vía legal y que alrededor del 55% de los consumidores de marihuana obtienen la marihuana del mercado regulado, es decir, persiste el mercado negro y el narcotráfico vinculado a él (41).



**En conclusión, hasta el momento aún carecemos de evidencia fidedigna sobre el real impacto que pudiesen tener las leyes más permisivas frente al tema.** Evidencia incipiente nos muestra que **estas leyes no han logrado los objetivos por los cuales fueron creados, entre los que destacan eliminar el narcotráfico y el mercado negro, disminuir el consumo en adolescentes, regular lo consumido, y generar beneficios económicos para el Estado.** Por el otro lado, existe evidencia de **que la comercialización pudiese haber aumentado las intoxicaciones de niños por productos derivados del cannabis y de que pudiese aumentar los accidentes mortales bajo los efectos de la sustancia.**

### Contexto legal en Chile

La legislación de la marihuana en Chile está enmarcada por 3 Convenciones Internacionales (que Chile ha firmado), la Declaración política de 2009 de las Naciones Unidas, la Ley 20.000 y los decretos derivados, a saber:

- 1961: Convención Única de Estupeficientes. Chile es parte, ratificada mediante el decreto n°35 de 1968, actualmente vigente.
- 1971: Convenio sobre sustancias sicotrópicas, modificada el 1972 con un Protocolo para subrayar la necesidad de proveer servicios de prevención, tratamiento y rehabilitación adecuados.
- 1988, Viena: nueva Convención de las Naciones Unidas Contra el Tráfico Ilícito de Estupeficientes y Sustancias Psicotrópicas. Ratificada en Chile por el Decreto n°543 de 1990 y actualmente vigente.
- 2009 (Viena): Declaración política y plan de acción sobre cooperación internacional en favor de una estrategia integral y equilibrada para contrarrestar el problema mundial de las drogas, de la Comisión de estupeficientes de las Naciones Unidas.
- Ley 20.000 del Ministerio del Interior del 16 de febrero de 2005. Sustituye la Ley n°19.366, que sanciona el tráfico ilícito de estupeficientes y sustancias sicotrópicas.
- Ley 20.502 del Ministerio del Interior del 21 de febrero de 2011. Crea el Ministerio del Interior y Seguridad Pública y SENDA.
- Decreto 404 del Ministerio de salud del 20 de febrero de 1984. Reglamento de estupeficientes.
- Decreto 405 del Ministerio de Salud del 20 febrero de 1984. Reglamentos de productos psicotrópicos.
- Decreto 62 del Ministerio de Salud del 12 julio de 2004. Modifica los decretos supremos n° 404 y 405, ambos de 1984, que aprueban los reglamentos de estupeficientes y productos psicotrópicos, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud.
- Decreto 84 del Ministerio de Salud del 7 diciembre del 2015. Modifica los decretos supremos n° 404 y 405, ambos de 1984, que aprueban los reglamentos de estupeficientes y productos psicotrópicos, respectivamente, ambos del Ministerio de Salud.
- Instituto de Salud Pública (ISP) autoriza a elaborar productos farmacéuticos de uso humano.
- Servicio Agrícola y Ganadero (SAG) autoriza a sembrar, plantar, cultivar o cosechar.



Actualmente la Ley 20.000, promulgada el año 2005, regula el cultivo, tráfico, uso, consumo, porte y tenencia de estupefacientes, entre los que se encuentra la marihuana. La Ley se complementa con el Código Sanitario y Decretos derivados, entre los que destaca el Decreto 404 y 405.

Vale destacar que en Chile la promoción de “cannabis medicinal” y “conductas cannábicas” transgreden al Código Sanitario, según lo estipulado en sus artículos 53, 54, 95, 97 y 100, ya que no posee la autorización por el ISP en ninguna de sus variedades como planta (no está incorporada al registro sanitario en Chile, según lo exige el artículo 97 del Código Sanitario). No obstante, **en la práctica, la regulación que se hace a la promoción de productos y conductas que incentivan el uso de cannabis (como son los “growshops”, algunas revistas, medios sociales, ferias, organizaciones u ofrecer servicios para dar recetas de “marihuana medicinal”) es menor que la que se le hace a sustancias de abuso legales, como el tabaco.**

Por su parte, en Chile el 6 de octubre de 2016, el ISP aprueba la solicitud de Registro Sanitario para el medicamento Sativex® solución oral de 2,7 mg/10mL de THC y 2,5 mg/10mL de CBD, cuyo titular es Laboratorio Biopas S.A. para su indicación en Esclerosis Múltiple. Sativex® es un medicamento aprobado por EMA (Agencia Europea de Medicamentos).

Otro punto a destacar es que la actual ley 20.000 no penaliza el uso de ninguna droga ilícita en forma privada, lo que no quiere decir que lo autoriza, sino que más bien la intención es no tratar a un consumidor como un delincuente. El porte en la vía pública para uso personal y próximo en el tiempo y el consumo en la vía pública de cualquier droga ilegal, donde la marihuana está incluida, está sancionado como falta (multa, o derivación a prevención o tratamiento por medida judicial, nunca cárcel). Esto de ser falta es principalmente para desincentivar el uso en espacios públicos y desincentivar el uso en general, además de cuidar los espacios de bien común. Es delito el microtráfico y el tráfico, como en todas partes del mundo, lo que está acorde a convenciones internacionales, firmadas por Chile, para sancionar un delito contra la salud pública, que es lucrar con el daño de otros.

### **El Proyecto de Ley que “Modifica el Código sanitario para incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis”**

El día 7 de enero de 2019 se inició en la Comisión de Salud del Senado la discusión del proyecto de Ley que busca incorporar y regular el uso medicinal de productos derivados de cannabis. Así, el proyecto busca modificar el Código Sanitario en su artículo 98 bis, de modo de modificar las regulaciones que la Ley 20000 hace sobre la Cannabis y sus productos derivados en sus artículos 8, 9 y 50. En este sentido, el principal cambio buscado es permitir que las personas siembren, planten, cultiven o cosechen cannabis, requiriendo para esto solamente la autorización de un médico a través de la receta médica, sin necesidad de la autorización por el Servicio Agrícola y Ganadero.

## **MARIHUANA MEDICINAL**

### **Breve historia del uso medicinal de cannabis y cannabinoides**

Existe evidencia de uso medicinal de la planta Cannabis en China e India desde hace 5000 años para la terapia del dolor, reumatismo y convulsiones principalmente (42). Cabe destacar que la marihuana usada en esa época no se compara en concentraciones a la marihuana existente hoy en día y que no existe evidencia científica, como la conocemos hoy, de su uso en esas civilizaciones.



En el siglo XIX las tinturas de cannabis fueron usadas en Gran Bretaña y Estados Unidos para aliviar las náuseas y el dolor. En ese mismo siglo, aumentó su uso debido a la industrialización.

En el siglo XX hubo una disminución en el uso de la marihuana medicinal, a medida que se fueron desarrollando nuevas drogas que se podían dar por vía oral o inyectable en dosis estandarizadas, a diferencia de los extractos de cannabis en que variaba su calidad y contenido.

La inclusión de Cannabis en la Convención Única de Drogas Narcóticas de 1961 como una droga sin uso médico terminó con el uso médico en los países que firmaron el Tratado.

En 1963 se determinó por primera vez la estructura química del THC y CBD, las sustancias más representativas y conocidas hasta el momento de la planta de marihuana. **Vale destacar que la planta de marihuana posee 546 compuestos o más, de los cuales al menos 120 son cannabinoides. Esto hace difícil que una planta, con tantos compuestos activos, sea autorizada y regulada como un medicamento habitual.**

En la década de los 70s, revivió el interés por el uso medicinal de la marihuana, tras el aumento de su consumo recreacional entre los adolescentes de Estados Unidos.

Después de esto, la investigación en marihuana medicinal se hizo más difícil en Estados Unidos, por el temor de estar enviando el "mensaje erróneo" a los adolescentes.

En la década de los 90s, nuevamente revivió el interés por el uso médico de la marihuana, luego del descubrimiento del sistema cannabinoide en el cerebro (43).

Desde entonces hasta la fecha, ha habido un aumento en las investigaciones y en las iniciativas para un uso más liberado de marihuana, todo esto limitado por las regulaciones de las Convenciones Internacionales y legislaturas de los distintos países.

### Consideraciones en la legislación de la marihuana medicinal

El uso medicinal de la marihuana se ha visto restringido por Convenciones Internacionales. Los Tratados Internacionales de control de drogas permiten el uso de cannabis sólo para objetivos científicos y médicos, no recreacionales.

**La planta de marihuana en sí para uso medicinal no tiene aprobación en ninguna agencia de control de estupefacientes del mundo** (es decir, no ha pasado las regulaciones que tiene que pasar cualquier fármaco antes de salir al mercado). Por este motivo, en algunos estados de Estados Unidos se autorizó a través de referéndum, para saltarse la necesidad de esta aprobación. Otros países europeos, han usado distintas vías legales con estos fines.

En Europa, ningún país ha aprobado el uso de marihuana fumada con fines medicinales (9). Es poco común que en Europa se permita el uso de la planta de cannabis no procesada para fines médicos. **El autocultivo con estos fines tampoco es algo permitido, ya que cada país debe tener un sistema de regulación de las concentraciones de los componentes de la planta, lo cual se haría muy difícil de controlar con el cultivo personal (9).**



A pesar de esto, un grupo de personas sigue defendiendo que se debe autorizar la planta completa para uso medicinal, ya que afirman que sólo la planta completa, y no sus componentes, tiene el efecto curativo. A esto se le llama el "efecto séquito" y no tiene evidencia científica suficiente que lo respalde.

Los Tratados Internacionales exigen mayores requerimientos para el cannabis en comparación con otros medicamentos que no están bajo control internacional. Entre estos requisitos se encuentra que el gobierno debe crear una agencia nacional reguladora que controle la producción y distribución de la marihuana con fines médicos, que el uso médico de cannabis y sus derivados debe ser supervisado por médicos y que la droga debe ser dispensada bajo receta médica (43).

Por todos estos motivos, es que el Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a Drogas, sugiere que para regular el uso médico de cannabis y sus derivados, uno tiene que al menos hacerse las siguientes preguntas (43):

- ¿Qué tipo, formas y rutas de administración de productos medicinales o preparaciones de cannabis deben ser permitidas?
- ¿Para qué condiciones médicas debe ser permitido?
- ¿Requerirán de una prescripción médica?, ¿sólo especialistas?, ¿con la certificación de una capacitación especial?
- ¿Cómo el gobierno manejará la posible resistencia de los médicos de prescribirla por razones éticas o médico legales, dado la incertidumbre en cuanto a indicaciones médicas y dosis?
- ¿Habrá cobertura de los seguros privados y públicos?
- ¿Cómo se monitorearán los resultados de los pacientes, así como los efectos adversos que puedan aparecer?
- ¿Qué estándar de calidad se debe aplicar para el cultivo y manipulación de la Cannabis? En caso de que se cultive la planta en el mismo país, ¿qué estándar de calidad se debe aplicar y quién lo controlará?
- ¿Cómo se monitorizará el impacto que las leyes producen en la salud de la población?, ¿Quién va a financiar y estar a cargo de este seguimiento?

### **Evidencia de la utilidad clínica de marihuana medicinal**

En cuanto al uso medicinal del cannabis se han planteado posibles efectos favorables en el tratamiento de condiciones médicas específicas como las náuseas, anorexia en pacientes con SIDA, dolor crónico, inflamación, glaucoma, espasticidad en esclerosis múltiple y epilepsia. No obstante, la evidencia es limitada, los efectos colaterales son frecuentes, las concentraciones óptimas no han sido definidas y no se ha mostrado mejor efectividad que los tratamientos ya existentes.

Hasta la fecha de esta revisión, existen seis revisiones sistemáticas Cochrane, la principal fuente de revisiones sistemáticas de alta calidad en el mundo, con respecto al uso de cannabis o sus derivados



con fines medicinales. En cuatro de estas revisiones: el uso de cannabinoides para fibromialgia (44), demencia (45), morbilidad y mortalidad en VIH/SIDA (46) y para el tratamiento en esquizofrenia (47), no se pudo encontrar un efecto beneficioso principalmente por falta o baja calidad de la evidencia (13).

Sobre el uso de cannabinoides para las náuseas y vómitos en adultos recibiendo quimioterapia para cáncer (48) se demostró que los cannabinoides eran mejores que placebo para el control de las náuseas y vómitos, con un nivel de evidencia leve a moderado, pero con mayores efectos adversos, los que superan los eventuales beneficios. Sin embargo, cuando los cannabinoides se comparaban con un tratamiento existente, no había diferencia significativa en cuanto al efecto, pero sí mayores efectos colaterales con el uso de cannabinoides. Una consideración importante de esta revisión es que no se comparó con terapias anti-nauseosas o antieméticas más nuevas como el ondansetrón (13).

Por otro lado, se ha desarrollado investigación sobre el posible uso de cannabinoides como anticonvulsivante. Sin embargo, una revisión narrativa advierte que si bien en la mayoría de los estudios pre clínicos los agonistas del receptor cannabinoide CB1 reducen las convulsiones, en otros estudios no se observa un cambio y más aún en cuatro estudios se asociaron con un efecto pro convulsivante (49). Esta misma revisión también señala que si bien los estudios pre clínicos nos orientan a un potencial efecto, la evidencia en seres humanos es muy escasa y no nos permite llegar a conclusiones. Por otro lado, la revisión Cochrane del uso de cannabinoides para la epilepsia concluyó que no existe evidencia suficiente para apoyar su efectividad (50). No obstante, cabe destacar, un estudio clínico doble ciego randomizado multicéntrico publicado recientemente, que reúne a 225 pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut con episodios convulsivos activos, en el que CBD mostró ser más eficaz que placebo en la reducción de las crisis cuando se añadía al tratamiento anticonvulsivante convencional, pero con mayores efectos colaterales, entre los que destacaba mayor elevación de las transaminasas hepáticas (13), (51).

Recientemente, la fundación Epistemonikos (base de datos colaborativa para la búsqueda de evidencia en salud, sin fines de lucro y sin nexo con la industria farmacéutica), trabajó para sintetizar toda la evidencia existente sobre los efectos del uso medicinal del cannabis y sus derivados, siendo la revisión sistemática más exhaustiva realizada hasta la fecha. De acuerdo a los resultados obtenidos se declaró que: **“En base a la investigación científica existente, es posible concluir que no existe ninguna condición en la cual los beneficios derivados del uso de cannabis o productos derivados sean superiores a sus efectos adversos y riesgos”** (52). Las condiciones médicas evaluadas fueron las siguientes: fibromialgia, glaucoma, síndrome anorexia-caquexia en cáncer avanzado, dolor en cáncer activo, náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, síndrome de emaciación en VIH/SIDA, anorexia nerviosa, esquizofrenia, Parkinson, dolor crónico no asociado a cáncer, esclerosis múltiple, epilepsia, síndrome de Tourette, entre otras. Las conclusiones de la evidencia del uso medicinal del cannabis para el tratamiento de estas enfermedades o síntomas se agrupan en una de las tres siguientes categorías (13):

- 1. El cannabis o productos derivados no son efectivos y se asocian a efectos adversos frecuentes.**
- 2. El cannabis o sus productos derivados podrían tener un efecto benéfico escaso, pero tienen efectos adversos frecuentes, que sobrepasan sus beneficios.**
- 3. No está claro si el cannabis o sus derivados son efectivos o no, porque la certeza de la evidencia es muy baja, y se asocian a efectos adversos frecuentes** (52).



## CONSIDERACIONES SOBRE EL PROYECTO DE LEY

Debemos destacar las siguientes consideraciones sobre el proyecto de Ley actual:

- La Ley actual chilena no impide el uso medicinal de cannabis y sus derivados mientras tenga las autorizaciones pertinentes (por lo que no queda clara la necesidad de un nuevo marco normativo), lo que incluye estándares mínimos de control a la producción. El proyecto de Ley intenta eliminar estas medidas de control, quitando la garantía de eficacia, seguridad y calidad que necesita la población.
- Es poco común que se esté haciendo la discusión de la autorización de una sustancia en el poder legislativo, siendo que ésta debería ser una decisión técnica, que siga los conductos regulares, al igual que toda sustancia psicotrópica conocida. En este sentido, vale la pena preguntarse: ¿por qué la planta de marihuana tendría que saltarse todas las autorizaciones que realiza el SAG e ISP (a través de la Agencia Nacional de Medicamentos)?
- La autorización para el tratamiento, según el proyecto de Ley, la tiene que dar un médico cirujano. No están definidas las patologías sobre las cuales se podría dar el tratamiento.
- Ningún país europeo ha aprobado el autocultivo de marihuana con fines medicinales, por la dificultad en controlar la calidad del cultivo, los componentes y concentraciones de las plantas cultivadas, y por la dificultad de que ésta no sea consumida por vía inhalatoria.
- La planta de marihuana en sí para uso medicinal no tiene aprobación en ninguna agencia de control de estupefacientes del mundo (es decir, no ha pasado las regulaciones que tiene que pasar cualquier fármaco antes de salir al mercado). Así mismo, la evidencia disponible hasta la fecha no muestra ninguna utilidad clínica convincente de la planta de marihuana para ninguna afección conocida.
- El proyecto de Ley actual no garantiza las medidas de control de las medidas propuestas y no propone una entidad reguladora como lo requieren los Convenios Internacionales.

Esto significaría en la práctica que no se pudiesen controlar la calidad del método de cultivo y la concentración de los componentes de la planta producida. Tampoco se podría controlar el uso que se dé a la planta producida, es decir, no se podría evitar que fuera consumida por adolescentes, en conductores, de manera inhalada con fines medicinales o con un fin recreacional, entre otros.

**Es por esto que este proyecto de Ley corre el riesgo de transformarse en una legalización de facto del autocultivo de marihuana para cualquier fin, involucrando en ello al gremio médico.**

- Dado que no se conocen con exactitud las concentraciones de los componentes dentro de la planta producida artesanalmente, **resultaría imposible que un médico cirujano pueda recetar de manera responsable a la planta de marihuana con fines medicinales mediante autocultivo.** Esto porque los preparados caseros no permiten dosificar adecuadamente un tratamiento. En términos prácticos, sería como recetar una cantidad de hojas de adormidera en vez de una dosis conocida de morfina.



A esto hay que sumarle que, dado que la evidencia científica no ha demostrado de manera convincente la utilidad clínica del uso de cannabis o sus componentes, la indicación de esta planta no estaría dentro de una buena práctica clínica.

- Si el espíritu del proyecto es proteger a las personas y familias que deciden ocupar Cannabis con fines terapéuticos (idealmente sabiendo que no está recomendado por la ciencia y conociendo sus riesgos y potenciales beneficios), habría que modificar el reglamento de la Ley 20.000 para precisar en qué condiciones (patologías incluidas, procedimiento a través del que se indica y forma a través de la cual se provee) se entiende "uso medicinal" y no a través de la modificación del código sanitario, aprobando como medicamento por la ventana a una sustancia que no ha mostrado efectividad y que tiene efectos adversos.

Vale destacar que en Chile no encarcelan a la gente por consumir, si no que por traficar. No existe una madre de un niño enfermo presa por darle marihuana a su hijo, sino que están presas las personas que trafican o se sospecha el tráfico.

**En resumen, el proyecto de ley yerra el foco de proteger de la justicia a los usuarios que buscan efectos terapéuticos (idealmente informados de que no está recomendado por la ciencia y conociendo sus riesgos) al centrarse en modificar el Código Sanitario (no regula persecución por tráfico), en vez de modificar el reglamento de la Ley 20.000 que está enfocada en perseguir el narcotráfico.**

## CONCLUSIONES

- La marihuana es la sustancia ilegal más consumida en Chile y el mundo. Produce un gran gasto social y en salud.
- En los últimos años ha habido un aumento progresivo del consumo de marihuana en Chile, incluyendo a poblaciones de riesgo, lo que se asocia a la discusión sobre el tema, una disminución de la percepción de riesgo y a un aumento de la accesibilidad.
- La potencia de la marihuana, medida por la concentración de THC y la razón THC/CBD, ha aumentado considerablemente en las últimas dos décadas.
- Existe evidencia suficiente para afirmar que la marihuana produce daños sociales y sanitarios.
- La legislación en cuanto a la marihuana y sus derivados no es una dicotomía: legalización o prohibición. Las leyes frente a este tema están supeditadas por Convenios Internacionales y la legislación existente de cada país. A esto se suma la complejidad del fenómeno, lo que lo hace un tema difícil de abordar legal e integralmente.
- Si bien es pronto para tener información más fidedigna sobre el impacto de las legislaciones que han autorizado el uso recreacional de marihuana, hasta el momento se ha visto que dichas regulaciones no han logrado los objetivos por los que fueron propuestas e incluso en algunos lugares se ha visto un aumento considerable de las visitas a los servicios de urgencias, los ingresos hospitalarios y las muertes por accidente de tráfico relacionados con la marihuana, así como de los casos de conducción bajo los efectos de esta sustancia.



- En Chile, está en discusión un proyecto de Ley que busca cambiar el código sanitario, de modo de que se pueda autorizar el autocultivo de marihuana para uso medicinal no inhalado, con sólo la autorización a través de la receta de un médico cirujano.
- El proyecto de ley en Chile no ofrece las garantías para un adecuado control del autocultivo de marihuana para uso medicinal no inhalado. Esto podría transformarse en una legalización de facto del autocultivo para cualquier fin.
- La marihuana con fines medicinales se ha usado desde hace más de 5.000 años. Sin embargo, los beneficios medicinales de la Cannabis y sus derivados son aún controversiales, y carecen de evidencia científica suficiente.
- La marihuana es una planta que contiene más de 546 compuestos, de los cuáles al menos 120 son cannabinoides. Esto lo hace un conjunto de sustancias difícil de evaluar desde el punto de vista científico, por la heterogeneidad de sus componentes. Hasta el momento, ninguna agencia reguladora de estupefacientes ha dado la autorización para que la planta de cannabis en sí sea usada con fines terapéuticos.
- En Europa, ningún país ha aprobado la legalización de la marihuana recreacional o el autocultivo para fines medicinales, debido a la dificultad del control de estas medidas.
- El proyecto de Ley en Chile da la responsabilidad del control del uso del autocultivo de cannabis para fines medicinales a los médicos, siendo que es un acto que se encuentra fuera de la Lex Artis, porque no existe evidencia científica que lo sustente y no da las garantías para el adecuado control de los componentes y concentraciones de lo que se está recetando.
- En Chile la promoción de "cannabis medicinal" y "conductas cannábicas" transgreden al Código Sanitario.

## DECLARACIÓN

En el contexto de una discusión sobre el proyecto de Ley actual, es que como Colegio Médico queremos aportar constructivamente en la discusión de este tema de relevancia nacional. Nuestra intención es que las decisiones tomadas se hagan de manera informada, conociendo todas las implicancias del cambio de Ley, resguardando la Lex Artis de los médicos y la responsabilidad social de nuestra profesión con la salud de la población.

Es así que queremos manifestar que saludamos que exista una discusión sobre el tema, sobre todo si es algo de interés de la sociedad en su conjunto. No obstante, creemos que esta discusión sobre decisiones de salud pública debe darse en el contexto de una base técnica sólida que garantice la seguridad de nuestra población y sobre todo de los grupos más vulnerables.

De esta forma, queremos manifestar que:

- El consumo de marihuana es un problema para la salud y para el desarrollo de los países.
- Las políticas de drogas deben incorporar abordajes en distintos niveles, logrando un equilibrio entre



medidas de control de la oferta y de control de la demanda.

- No existen soluciones mágicas, el debate debe considerar realidades locales, evitar falsas dicotomías, transparentar intereses económicos y no desconocer las evidencias científicas.

Por otro lado, acogemos la necesidad de atención de salud de calidad de algunas personas que no han encontrado solución en nuestro sistema de salud y seguimos trabajando para poder darle la salud que merecen, entendiéndose como un derecho universal. En este sentido, creemos que debemos optimizar el alcance de cobertura en, por ejemplo, niños con epilepsia refractaria o los pacientes con dolor crónico no oncológico, entregándoles las opciones terapéuticas que han mostrado ser más efectivas.

Por otra parte, creemos que se debe seguir investigando el sistema cannabinoide y los potenciales terapéuticos de componentes de la marihuana, lo cual se debe dar de una manera sistematizada, segura, confiable y con todos los estándares de calidad que cualquier medicamento debe seguir antes de ser dado a la población.

Para finalizar, queremos decir que **por todos los motivos planteados y hasta no tener mayor certeza científica de la utilidad medicinal de componentes de la marihuana y del impacto que generan las leyes en la población, recomendamos prudencia en la toma de decisiones que afecten a nuestra población. Intereses personales o económicos de algunos grupos de presión o empresas relacionadas al multimillonario negocio detrás de la Cannabis, no pueden tener prioridad por sobre la salud pública de nuestro país.**

Además, queremos manifestar que **como médicos no estamos dispuestos a indicar sustancias sin el respaldo de eficacia, seguridad y calidad necesario para hacerlo de manera responsable y respetando los principios éticos básicos que nos exige nuestro quehacer (beneficencia y no maleficencia). Más aún, cuando se trata de sustancias con conocidos efectos negativos sobre la salud de las personas.**

## PROPUESTAS

Como médicos, no estamos dispuestos a recetar la planta de marihuana con un fin medicinal, ya que no poseemos el respaldo científico para hacerlo con seguridad y las condiciones técnicas más elementales para saber qué es lo que realmente estamos recetando en términos de dosis y concentración. No obstante, queremos aportar a la necesidad de salud de las personas que buscan en la marihuana un alivio para sus problemas de salud, es por eso que proponemos lo siguiente:

- El 30% de los pacientes con epilepsia tienen una epilepsia refractaria. De éstos aproximadamente el 10% son candidatos a cirugía. Actualmente el sistema de salud no cubre los medicamentos e intervenciones para este grupo de pacientes, dejándolos a la deriva de lo que pueden costear de manera personal. Es por esto que manifestamos nuestra disponibilidad de trabajar junto al MINSAL y el Congreso Nacional en un plan para cubrir efectivamente la necesidad de estas personas, basándonos en las medidas terapéuticas que sabemos que son efectivas y seguras.

- Por otro lado, aproximadamente el 24% de los chilenos tiene dolor crónico. De éstos, la mayoría tienen dolor crónico no oncológico. Proponemos trabajar junto a las Sociedades Científicas, el MINSAL y el Congreso Nacional en un Plan Nacional de Cuidados Paliativos no oncológicos, que incluya cober-



tura de oportunidad y financiera, sin exclusiones por tipo de patología como hoy ocurre con el GES.

- Actualmente en Chile la promoción de "cannabis medicinal" y "conductas cannábicas" transgreden el Código Sanitario. No obstante, en la práctica, la promoción de productos y conductas que incentivan el uso de cannabis (como son los "growshops", algunas revistas, medios sociales, ferias, organizaciones u ofrecer servicios para dar recetas de "marihuana medicinal") tienen menos regulación que algunas sustancias legales (aunque dañinas, como el tabaco). Proponemos trabajar en conjunto con SENDA, el MINSAL y el Congreso Nacional, mejores medidas de regulación y control, de modo de proteger del consumo de esta sustancia a poblaciones vulnerables, como son nuestros niños y adolescentes.

- Proponemos instancias para mejorar la educación que se entrega a la población y los médicos en formación sobre el tema, de modo de tomar mayor conciencia sobre el riesgo de la disminución de la percepción de riesgo y del uso indiscriminado de esta droga.

- Proponemos trabajar en conjunto con SENDA y el Minsal, políticas de prevención efectivas, tanto prevención ambiental estructural, como prevención programática, basadas en la evidencia, en la línea de los estándares internacionales de la prevención y el tratamiento de Naciones Unidas (UNODC y OMS).

Por último, queremos manifestar nuestra disposición a trabajar sobre cualquier proyecto de Ley o intervención que se quiera discutir, pero basándonos en las medidas que sabemos que han resultado ser más costo efectivas.



# BIBLIOGRAFÍA

- (1) Naciones Unidas. (1961). *Convención Única de 1961 sobre estupefacientes*.
- (2) UNODC. (2018). *Informe Mundial sobre las Drogas 2018, Conclusiones y consecuencias en materia de políticas*.
- (3) NIDA. (2018). *Marijuana. Drug Facts*.
- (4) UNODC. (2016). *Primary drug among persons treated for drug problems in the Americas*. 23 enero 2019, de UNODC Sitio web: <https://dataunodc.un.org/drugs/treatment/americas>
- (5) Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2016). *Informe Europeo Sobre Drogas. Tendencias y Novedades*.
- (6) Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. (2018). *Informe Europeo Sobre Drogas. Tendencias y Novedades*.
- (7) UNODC. (2015). *Drug Related Deaths Data*.
- (8) Fischer, et al. (2015). *Crude estimates of cannabis-attributable mortality and morbidity in Canada-implications for public health focused intervention priorities*. *Journal of Public Health*, 1-6.
- (9) Centro de Monitoreo Europeo de Drogas y Adicción a Drogas. (2018). *Cannabis Legislation in Europe. An Overview*.
- (10) Mahmoud A., et al. (2016). *Changes in Cannabis Potency Over the Last 2 Decades (1995–2014): Analysis of Current Data in the United States*. *Biological Psychiatry*, 79, 613-619.
- (11) Observatorio Chileno de Drogas, SENDA. (2017). *XII Estudio de drogas en población general de Chile, 2016*.
- (12) Alcaman, et al. (2017). *Comparación del contenido de cannabinoides en incautaciones de marihuana en 2013 y 2017*.
- (13) Nitzche et al. (2018). *Potenciales riesgos y beneficios de la marihuana y su legislación*. *Ars Medica*, Vol 43, número 3.
- (14) Lopez-Quintero et al. (2011). *Probability and predictor of transition from first use to dependence on nicotine, alcohol, cannabis and cocaine, Results of NESARC*. *Drug and Alcohol Dependence*, 115, 120-30.
- (15) NIDA. (Updated 2018). *Marijuana*.



- (16) Zehra, et al. (2018). Cannabis Addiction and the Brain: a Review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 13, 438-452.
- (17) Higuera-Matas, et al. (2015). Long-term consequences of perinatal and adolescent cannabinoid exposure on neural and psychological processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 55, 119-146.
- (18) Rubino & Parolaro. (2016). The impact of exposure to cannabinoids in adolescents. *Biological Psychiatry*, 79, 578-585.
- (19) Zalesky, et al. (2012). Effect of long-term cannabis use on axonal fibre connectivity. *Brain*, 135, 2245-55.
- (20) Orr, et al. (2019). Grey matter volumen differences associated with extremely low levels of cannabis use in adolescence. *The Journal of Neuroscience*, 3375-17.
- (21) Kim, et al. (2018). Aberrant structural-functional coupling in adult cannabis users. *Hum Brain Mapp.*, 1-10.
- (22) Batalla, et al. (2013). Structural and Functional Imaging Studies in Chronic Cannabis Users: A Systematic Review of Adolescent and Adult Findings. *Plos One*, 8, e55821.
- (23) Brumback et al. (2016). Effects of Marijuana Use on Brain Structure and Function: Neuroimaging Findings from a Neurodevelopmental Perspective. *International Review of Neurobiology*: volume 129.
- (24) Scott, et al. (2018). Association of cannabis with cognitive functioning in adolescents and Young adults, a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 585-595.
- (25) Mena et al. (2013). Effects of marijuana consumption in students on brain functions demonstrated by means of neuropsychological tests and neuro-SPECT imaging. *Salud Mental*, 36 (5), 335-342.
- (26) Meier, et al. (2012). Persistent cannabis users shows neuropsychological decline from childhood to midlife. *PNAS*, 109, E2657-E2664.
- (27) Troup, et al. (2016). The relationship between cannabis use and measures of anxiety and depression in a sample of college campus cannabis users and non-users post state legalization in Colorado. *PeerJ*, 4, E2782.
- (28) Lichenstein, et al. (2017). Nucleus accumbens functional connectivity at age 20 is associated with trajectory of adolescent cannabis use and predicts psychosocial functioning in young adulthood. *Addiction*, 112, 1961-1970.
- (29) Hasin, et al. (2016). Prevalence and correlates of DSM 5 Cannabis use disorder 2012-2013: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions-III. *Am J Psychiatry*, 173, 6.
- (30) Borodovsky & Budney. (2018). Cannabis regulatory science: risk-benefit considerations for mental disorders. *International Review of Psychiatry*.



- (31) Rabin & George. (2017). Understanding the link between cannabinoids and psychosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101 (2), 197-199.
- (32) Di Forti, et al. (2012). Confirmation that the AKT1 genotype influences the risk of psychosis in cannabis users. *Biol Psychiatry*, 72, 811-816.
- (33) Jouanjus, et al. (2014). Cannabis Use: Signal of Increasing Risk of Serious Cardiovascular Disorders. *J Am Heart Assoc*, 3, E000638.
- (34) Decuyper, et al. (2017). Cannabis sativa allergy. *Allergy*, 72, 201-206.
- (35) Solimini, et al. (2017). Neurological Disorders in Medical Use of Cannabis: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 16 (5), 527-533.
- (36) Hall & Degenhardt. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. *Lancet*, 374, 1383-1391.
- (37) Li, et al. (2011). Marijuana use and motor vehicles crashes. *Epidemiologic Reviews*, 34, 65-72.
- (38) Expert committee on drug dependence. (2018). Cannabidiol, Critical review report. WHO.
- (39) Rocky Mountain High Intensity Drug Trafficking Area. (2018). The Legalization of Marijuana in Colorado: The Impact. Volume 5.
- (40) UNODC. (2016). World Drug Report 2016. Chapter 1 Cannabis.
- (41) Instituto de Regulación y Control Cannabis. (2018). Informe Mercado Regulado del Cannabis. Uruguay.
- (42) Gómez, A. (2014). "Cannabis" Medicinal y Terapéutico. *Cuadernos Médico Sociales COLMED*, 54, 42-46.
- (43) European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2018). Medical use of cannabis and cannabinoids, Q & A for policymaking.
- (44) Walitt, et al. (2016). Cannabinoids for fibromyalgia (Review). *Cochrane Library*, 7, CD011694.
- (45) Krishnan, et al. (2009). Cannabinoids for the treatment of dementia (Review). *Cochrane Library*, Issue 2.
- (46) Lutge, et al. (2013). The medical use of cannabis for reducing morbidity and mortality in patients with HIV/AIDS (Review). *Cochrane Library*, Issue 4, CD005175.
- (47) McLoughlin, et al. (2014). Cannabis and schizophrenia (Review). *Cochrane Library*, Issue 10.
- (48) Smith, et al. (2015). Cannabinoids for nausea and vomiting in cancer patients receiving chemotherapy (Review). *Cochrane Library*, Issue 11, CD009464.



(49) Friedman & Devinsky. (2015). Cannabinoids in the treatment of epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 373, 1048-58.

(50) Gloss & Vickrey. (2014). Cannabinoids for epilepsy (Review). *Cochrane Library*, Issue 3.

(51) Devinsky, et al. (2018). Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 378, 1888-97.

(52) Fundación Epistemónikos. (2018). El uso de cannabis en personas enfermas no produce mejoría y causa daño a la salud.

(53) Castillo-Carniglia A. "Large increase in adolescent marijuana use in Chile". *Addiction* 2014; 110, 183-186.

(54) Observatorio Chileno de Drogas. *Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población Escolar de Chile 2015*. 2016.

(55) Área de tratamiento y rehabilitación SENDA (2018). *Informe de evaluación técnica 2018. Programa de tratamiento para niños, niñas y adolescentes con consumo problemático de alcohol y otras drogas*.

(56) WHO Expert Committee on Drug Dependence. (2018). *40th Report*. WHO Technical Report Series.

(57) Scott, J., et al. (2019). Cannabis use in youth is associated with limited alterations in brain structure. *Neuropsychopharmacology*, 0, 1-8.

