

EL USO MÉDICO DEL CANNABIS ¿TIENE SUSTENTO CIENTÍFICO?



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CENADIC
Centro Nacional para la Prevención
y el Control de las Adicciones



CONADIC

EL USO MÉDICO DEL CANNABIS ¿TIENE SUSTENTO CIENTÍFICO?

DOCUMENTO TÉCNICO

Comisión Nacional contra las Adicciones

EL USO MÉDICO DEL CANNABIS ¿TIENE SUSTENTO CIENTÍFICO?

Primera edición: julio 2014.

D.R. Comisión Nacional contra las Adicciones.

Av. Paseo de la Reforma No. 156, Piso 3
Col. Cuauhtémoc, 06600 México, D.F.

www.salud.gob.mx
www.conadic.salud.gob.mx
www.cenadic.salud.gob.mx

Reservados todos los derechos. Se autoriza la reproducción parcial o total de la información contenida en esta publicación, siempre y cuando se cite la fuente.

“Este programa es público, ajeno a cualquier partido político. Queda prohibido el uso para fines distintos a los establecidos en el programa”.
Impreso y hecho en México.

Índice

Mensaje.....	5
Consideraciones iniciales.....	6
El Sistema Endocannabinoide y sus principales funciones.....	7
Potencial terapéutico de fármacos Cannabinoides.....	9
Fármacos Cannabinoides comerciales.....	12
Estado de aprobación por instancias sanitarias mundiales del uso médico de Cannabinoides en presentación farmacéutica.....	13
Conclusiones sobre la efectividad de fármacos Cannabinoides y/o Cannabis fumada/oral/sublingual.....	14
Medicina Basada en Evidencias.....	18
Bibliografía.....	26

Mensaje

En los últimos años el uso medicinal de la marihuana se ha vuelto un tema controvertido, porque a contraparte de los argumentos que hablan sobre sus efectos benéficos para el alivio de diversos síntomas, lo cual podría aparentemente justificar su legalización como medicamento para determinados pacientes, numerosos especialistas a nivel mundial sostienen que es necesario estudiar a profundidad estos potenciales efectos benéficos, así como el daño a la salud y el riesgo de desarrollar una dependencia derivada de su consumo.

Ante este debate mundial, la Comisión Nacional Contra las Adicciones pone a disposición de los Legisladores Mexicanos, este documento en el que se exponen las principales conclusiones derivadas de una revisión sistemática de aquellos artículos clínicos que han reportado efectos terapéuticos de los cannabinoides, valorando la calidad de los resultados reportados con base en su diseño metodológico y de su eficacia comparada con tratamientos convencionales o de fármacos prototipo, para tratar un padecimiento específico bajo el Modelo de Medicina Basada en Evidencias.

Mtro. Raúl Martín del Campo Sánchez

Director General del Centro Nacional para la Prevención
y el Control de las Adicciones

CONSIDERACIONES INICIALES

La pertinencia y la oportunidad de enfocar científicamente un tema tan relevante como el sustento médico del uso terapéutico del cannabis, se enmarca en un momento de debate en la opinión pública y su influencia mediática. Así, el Consejo Nacional de Salud a través del Acuerdo 25/V/CONASAVI/2014 acerca de la eventual legalización de la marihuana postula: “frente al debate que se ha levantado en diferentes foros y organismos, respecto a la legalización de la marihuana, los integrantes del Consejo Nacional de Salud sostienen que antes de tomarse una decisión al respecto, se debe hacer una evaluación con base en evidencia científica acerca de los efectos nocivos que provoca su consumo en la salud humana y consideran que la discusión no es la legalización; el tema debe centrarse en garantizar la protección a la salud de los mexicanos tal y como lo establece el artículo 4º. de la Constitución de los Estados Unidos Mexicanos y que es un derecho humano fundamental”.

Este artículo expone las principales conclusiones, derivadas de una revisión sistemática de aquellos artículos clínicos que han reportado efectos terapéuticos de los cannabinoides, valorando la calidad de los resultados con base en el diseño metodológico de dichos estudios y de su eficacia por encima del tratamiento convencional o del fármaco prototipo; es decir, aquellos que ya han demostrado efectividad para tratar un padecimiento específico.

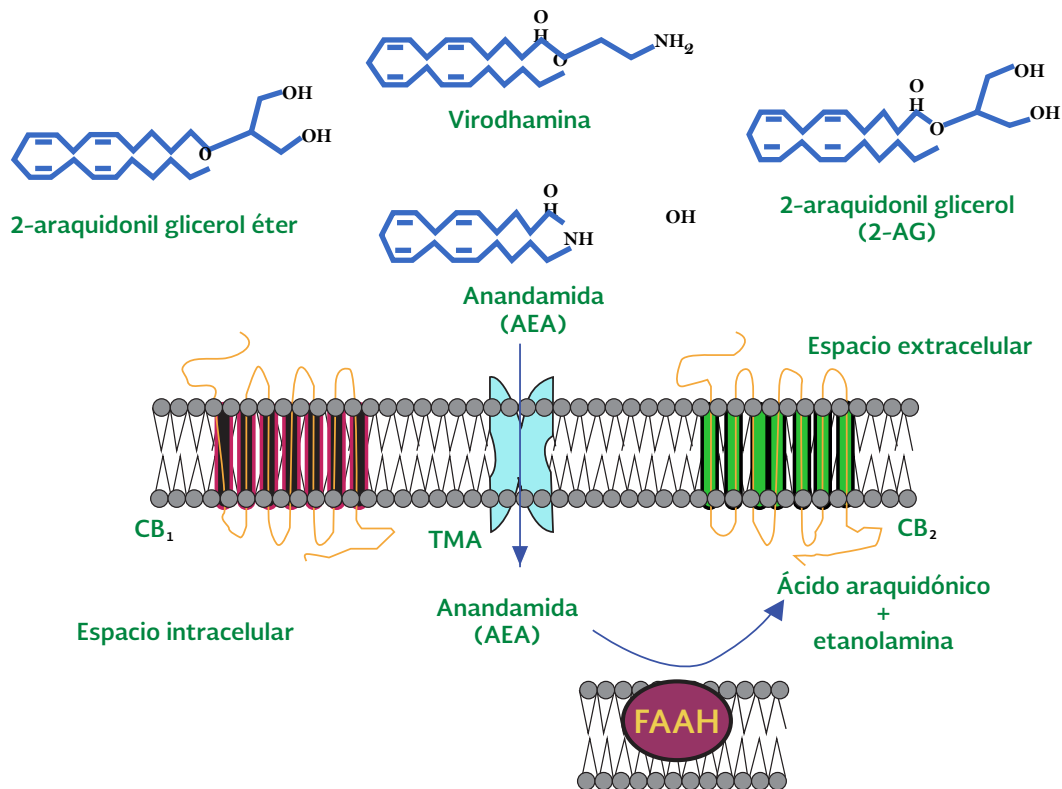
Así, a pesar de la larga lista de beneficios potenciales esperados, éstos han sido difíciles de evaluar porque muchos de ellos son bifásicos; es decir, inicialmente presentan una mayor respuesta de manera aguda con una dosis baja del fármaco, la cual disminuye rápidamente ante la administración repetida de éste [taquiflaxia] (41-43), siendo necesario consumir dosis cada vez mayores para alcanzar los mismos efectos que se consiguieron originalmente, [tolerancia] (44-48) pudiendo propiciarse así su uso crónico con los consecuentes efectos secundarios, también se han establecido algunas indicaciones médicas para el uso de cannabinoides utilizando las presentaciones farmacéuticas existentes; situación que no es extrapolable al supuesto uso médico de cannabis fumada, porque con facilidad se puede exceder la dosis aprobada y el humo contiene además muchas sustancias tóxicas, así como el hecho de que su uso tenga más riesgos asociados al estilo de consumo.

La planta cannabis sativa contiene más de 60 fitocannabinoides de los cuales el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) es el más abundante. Del resto de los cannabinoides, los más estudiados son el dronabinol (DBN) y la nabilona (NB); seguidos por el cannabinol (CBN), producto de la oxidación del THC y que contiene el 10% de su efecto psicoactivo; el cannabidiol (CBD) que no tiene efecto psicoactivo pero parece contar potencialmente con ciertos efectos: antiinflamatorio (1), analgésico (2-6), antipsicótico, antiisquémico (7,8), ansiolítico/antiepiléptico; y finalmente, el cannabigerol (CBG) y el cannabicromeno (CBC) (9) con algunas propiedades aparentes -estudiadas principalmente en modelo preclínico o animal- sobre la psicosis, epilepsia, ansiedad, alteraciones del sueño y sobre algunos procesos neurodegenerativos (10-18), al igual que en eventos isquémicos, emesis, ingesta de alimentos, diabetes tipo I (19,20), osteogénesis, sistema inmunológico (21-26) y cáncer (27-40). Estos efectos fisiológicos tan diversos de los cannabinoides, derivados de la existencia de receptores específicos distribuidos en algunos órganos y sistemas de nuestro cuerpo, explican lo amplio del espectro de efectos sin que necesariamente éstos sean médicos o terapéuticos. Sin embargo han despertado el interés de la comunidad científica para su estudio e investigación.

EL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE Y SUS PRINCIPALES FUNCIONES

El sistema cannabinoide endógeno constituye un sistema de comunicación y regulación celular del que se van conociendo progresivamente diferentes elementos:

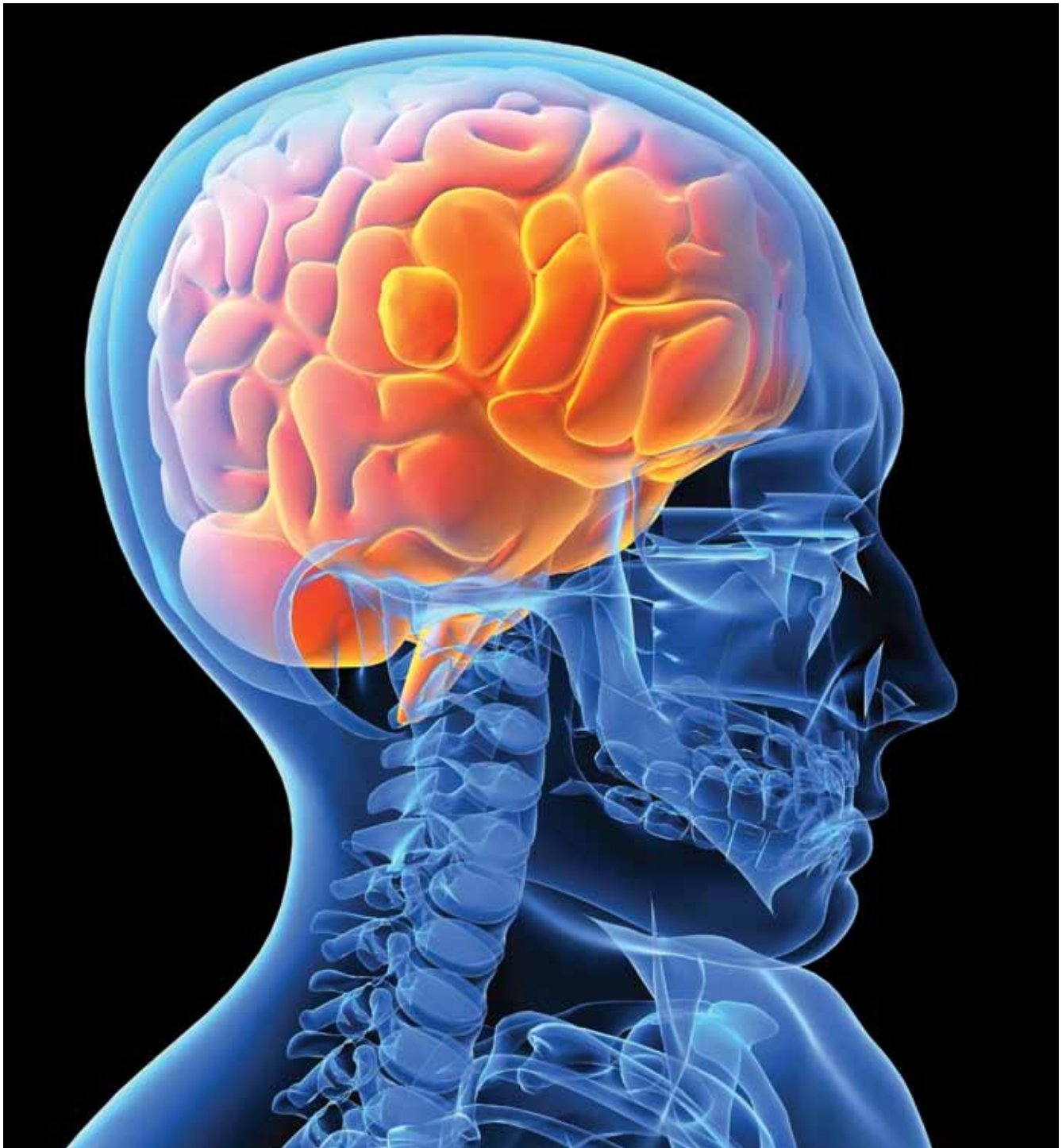
- Al menos tiene 4 tipos de ligandos endógenos, denominados “endocannabinoide” (41).
- Hasta ahora se ha reportado la existencia de 4 subtipos diferentes de receptores de membrana (el CB1, el CB1A como resultado del procesamiento alternativo del RNAm [splicing], el CB2 y el receptor cannabidiol anormal [abn-CBD]) a los que se unen estos ligandos (42, 43).
- Se han identificado los dos elementos (transportador + amidohidrolasa) que constituyen el proceso de finalización de la señal biológica producida por los endocannabinoides (44-46).
- Los endocannabinoides ejercen su efecto neuromodulador a través de un proceso denominado sinapsis retrograda. En consecuencia, la activación de receptores CB1 presinápticos es capaz de inhibir la liberación de neurotransmisores como el glutamato, GABA, noradrenalina, dopamina, serotonina y acetilcolina [lo cual explica bioquímicamente varias de las propiedades terapéuticas que se le han adjudicado] (47,48).



Sistema cannabinoide endógeno. En el esquema se muestran los ligandos endógenos, los receptores clásicos CB₁ y CB₂ y el posible transportador de anandamida, así como la enzima intracelular amidohidrolasa de ácidos grasos (FAAH), encargado de la degradación de los endocannabinoides.
REV NEUROL 2006; 43 (9): 541-548

En cuanto a sus funciones, en general puede decirse que el sistema endocannabinoide desempeña un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro (41-44), aunque también en el sistema inmune (56) y cardiovascular (57) y de forma menos clara, a nivel del metabolismo energético y a nivel endocrino (58).

En el cerebro, los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora (42), del aprendizaje y la memoria (45), de la nocicepción (46), asimismo desempeñan un papel notable durante el desarrollo cerebral (43).



POTENCIAL TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES

Debido al diseño de moléculas más selectivas y con mayor potencia farmacológica (dronabinol, nabilona y canabidiol, entre otras) se le han adjudicado ciertas propiedades terapéuticas, entre las que destacan:

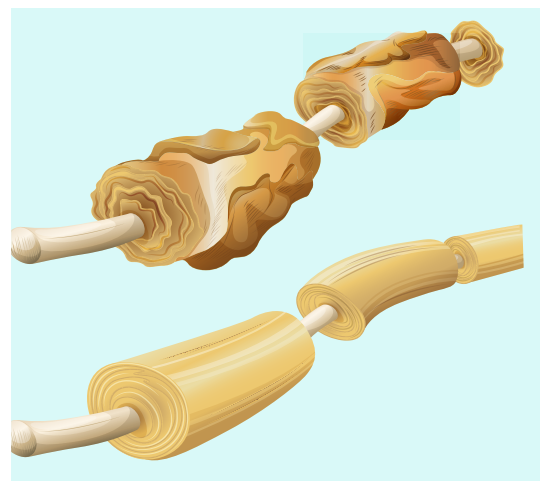
Dolor: Los cannabinoides tienen cierto efecto analgésico, especialmente para el dolor crónico. Esto es consecuencia de la presencia de receptores CB1 en las regiones que participan en el control de la nocicepción, tanto a nivel espinal como a nivel supraespinal (47). Existe además una intensa interacción entre la transmisión endocannabinoide y la opioérgica (49), incluso se han demostrado efectos sinérgicos, lo que ha llevado a sugerir que los cannabinoides podrían ser utilizados para reducir las dosis de morfina en tratamientos de dolor crónico, sin merma del efecto analgésico, pero con una reducción del potencial adictivo del opiáceo.



Coordinación Motora: Existe una elevada densidad de receptores CB1 en los ganglios basales y en el cerebelo; de acuerdo con el papel que el sistema endocannabinoide parece jugar en el control del movimiento (42,47), se ha sugerido un potencial efecto benéfico de los agonistas directos o indirectos de los receptores CB1 en las enfermedades que se caracterizan por hiperquinesia como la Corea de Huntington y el Síndrome de Gilles de la Tourette; mientras que los antagonistas de los receptores CB1 podrían ser útiles como coadyuvantes en el tratamiento de Síndromes Hipoquinéticos como la Enfermedad de Parkinson.

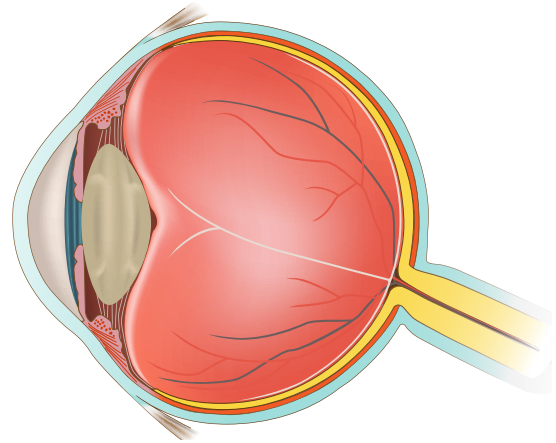


Esclerosis Múltiple: En esta enfermedad neurológica de origen autoinmune, están implicados tanto los receptores CB1 como CB2. Se han desarrollado algunos ensayos clínicos que pretenden explicar los numerosos datos anecdóticos o preclínicos de efecto benéfico de los cannabinoides sobre algunos de los síntomas de la enfermedad, como la espasticidad en pacientes que se automedican con cannabis (50). La gran mayoría de estudios que existen son preclínicos, es decir con modelos animales de la enfermedad, en los cuales se ha reportado que los cannabinoides pueden producir cierta reducción de los signos clínicos.



POTENCIAL TERAPÉUTICO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES

Glaucoma: Considerando que los receptores CB1 y CB2 se expresan en la retina, los cannabinoides a través de la activación de estos receptores, podrían ser capaces de reducir el incremento de la presión intraocular propia del glaucoma y evitar la disminución de la capacidad visual (51).



Cáncer y SIDA:

Debido a que cuenta con potencial efecto antiemético y capacidad de incrementar el apetito, los cannabinoides se han planteado para reducir la náusea y el vómito en pacientes con cáncer tratados con antineoplásicos, o para reducir la caquexia en pacientes con SIDA que mantienen de forma crónica, tratamientos con compuestos antirretrovirales (56). Ambos efectos parece que tienen que ver con la activación de receptores CB1, presentes en ciertas regiones cerebrales, que participan en el control de la emesis y el apetito.



Dependencia a otras Drogas de Abuso:

El sistema endocannabinoide al interactuar sobre el centro de recompensa cerebral (núcleo accumbens y el área tegmental ventral), juega un papel modulador importante en la conducta reforzadora y sobre las propiedades adictivas de las sustancias psicoactivas, siendo valorado por algunos grupos de investigadores como candidato a crear fármacos antagonistas selectivos del receptor CB1 para el tratamiento de la abstinencia a nicotina, alcohol u otras sustancias (48) (52-55).



PROPUESTA DE ENFERMEDADES Y/O SÍNTOMAS SECUNDARIOS A OTRAS PATOLOGÍAS POTENCIALMENTE TRATABLES CON CANNABIS Y/O CANNABINOIDES



FÁRMACOS CANNABINOIDES COMERCIALES

NOMBRE COMERCIAL	EFFECTOS INDESEABLES	VENTA EN MÉXICO
Dronabinol Marinol®	Astenia, cefalea, náuseas, taquicardia, convulsiones, dolor abdominal, confusión, ataxia, alucinaciones, mialgias, acúfenos, paranoia, pérdida memoria y cuadros maniatiformes. Su suspensión abrupta puede presentar Síndrome de Abstinencia. Su uso crónico genera Tolerancia (necesidad de consumir dosis cada vez mayores de una droga para alcanzar los mismos efectos que se consiguieron inicialmente) y Taquiflaxia (disminución rápida de la respuesta a un fármaco por una administración repetida del mismo)	NO
Nabilona Cesamet®	Somnolencia, vértigo, mareos, depresión, ataxia, visión borrosa y trastornos perceptuales, anorexia, astenia, cefalea, hipotensión ortostática y alucinaciones. Temblores, síncope, pesadillas nocturnas, distorsión en la percepción del tiempo, confusión, disociación, disforia, reacciones psicóticas y convulsiones. La seguridad y eficacia en mujeres embarazadas o en lactancia no han sido establecidas, por lo que debe evitarse su uso Su suspensión abrupta puede presentar Síndrome de Abstinencia Su uso crónico genera Tolerancia y Taquiflaxia	SI Frasco con 20 cápsulas con 0.5 y 1 mg de nabilona LABORATORIOS GROSSMAN, S. A. Calz. de Tlalpan núm. 2021 Col. Parque San Andrés Deleg. Coyoacán 04040, México, D. F. Reg. Núm. 391M2006, SSA II
Δ9-THC y Canabidiol Sativex® (Spray Nabiximols)	Idem	NO
Cannabigerol	Idem	NO
Cannabidiol	Idem	NO

Tabla 1. Cannabinoides con presentación farmacéutica disponibles en algunos países.
Adaptada de Russo, 2008

ESTADO DE APROBACIÓN POR INSTANCIAS SANITARIAS MUNDIALES DEL USO MÉDICO DE CANNABINOIDES EN PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

INDICACIÓN	EFFECTO	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	No es superior al acetato de megestrol	SI
Anorexia secundaria a Cáncer	No es superior al acetato de megestrol	NO
Anorexia Nervosa	No parece tener actividad	NO
Esclerosis Múltiple	Reduce espasticidad y dolor neuropático	SI
Esclerosis Lateral Amiotrófica	Mejora apetito y sueño pero no calambres y fasciculaciones	NO
Lesión Espinal	Reduce dolor y espasticidad	NO
Dolor secundario a Cáncer	En la mayoría sin efecto	Sí, junto con analgésicos y algunas restricciones
Dolor Neuropático	Equivalente a codeína con más efectos secundarios	Sí, con analgésicos en algunos países en cuarta línea
Hiperactividad vesical	Disminuye la urgencia e incontinencia	SI
Glaucoma	No es superior a tratamientos convencionales	NO
Artritis reumatoide, Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Crohn, Psoriasis y Urticaria	Posible beneficio	Requiere más investigación

Tabla 2. El problema del Consumo de Cannabis: el papel del Sector Salud. Salud Mental Vol. 36, No. 2, marzo-abril 2013 (copia textual)

CONCLUSIONES SOBRE LA EFECTIVIDAD DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA / ORAL / SUBLINGUAL

- Estudiar el efecto terapéutico de la cannabis fumada o ingerida via oral, no es posible metodológica y éticamente por:
 1. El humo del cigarro de cannabis contiene muchos de los carcinógenos del tabaco y por la forma de fumarla, se retiene en los pulmones tres veces más alquitrán y cinco veces más monóxido de carbono.
 2. Dependiendo de la planta, su concentración de cannabinoides es distinta con un rango de THC que va del 1 al 30%. Además la forma de fumar es muy variable, tanto en la profundidad de la aspiración como en la frecuencia de la misma.
 3. Implicaciones éticas de los criterios de inclusión al realizar estudios de su empleo, verbi gratia Tratamiento de las Náuseas y Vómitos secundarios a Embarazo o del Trastorno del Movimiento Hipercinético durante el Embarazo o bien Pérdida del Apetito del Paciente Geriátrico*.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Por lo tanto, para evaluar médicamente la actividad de los cannabinoides se requiere de presentaciones elaboradas por la industria farmacéutica con dosis fijas y bien definidas en cuanto a su acción farmacológica, para no excederla y presentar efectos tóxicos. Los siguientes medicamentos han sido aprobados en algunos países, como:
 1. Marinol (DBN tabletas de 2.5 mg).
 2. Sativex (spray oral THC 2.7mg + CBD 2.5mg por disparo).
 3. Cesamet (NB tabletas de 1 mg).
- El uso de estos medicamentos debe vigilarse cuidadosamente y no administrarse a menores de 18 años, así como personas con antecedentes psiquiátricos (en particular esquizofrenia), de enfermedad hepática, renal y cardiopulmonar, en el embarazo, la lactancia ni en hombres con planes de fecundación. Es relevante que a pesar de tales restricciones, se haya realizado estudios en pacientes con psicopatologías* diversas en donde la efectividad de cannabinoides no es superior a los psicofármacos que ya cuentan con comprobada acción; dichos estudios se realizaron en:
 1. Tricotilomanía.
 2. Trastorno Obsesivo Compulsivo.
 3. Esquizofrenia Paranoide Crónica.
 4. Trastorno Bipolar.
 5. Trastorno Depresivo Mayor.
 6. Trastorno de Ansiedad Generalizada.
 7. Trastorno de Estrés Postraumático.
 8. Trastornos del Dormir.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- En muchos estudios reportados en la literatura, no se describen las diversas dosis que han empleado; sin embargo, es menester recordar que como al inicio presentan una mayor respuesta de manera aguda con una dosis baja del fármaco, existe el riesgo de que disminuya rápidamente este efecto ante la administración repetida de los cannabinoides (taquifilaxia) siendo necesario consumir dosis cada vez mayores para alcanzar los mismos efectos que se consiguieron originalmente (tolerancia). Pudiendo propiciarse así su uso crónico con los consecuentes efectos secundarios. Debe vigilarse también la asociación con otros medicamentos o drogas ya que su efecto puede modificarse y crear tolerancia cruzada. Por lo enunciado, resulta de alto riesgo su empleo para tratar trastornos por Dependencia a Sustancias Psicoactivas* como:

1. Dependencia a Alcohol.
2. Dependencia a Opiáceos.
3. Dependencia a Cocaína.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Por otro lado, estos estudios son cortos en cuanto a su duración y sabiendo que su uso prolongado puede llevar al desarrollo de una adicción, no se ha dado seguimiento sobre qué sucede con aquellos sujetos que recibieron ese tratamiento (tomado, fumado o comido) una vez concluida la investigación. Tal como ocurre con los estudios realizados en pacientes con patologías* leves o moderadas, donde no se justifica someter al paciente a dicho riesgo potencial, existiendo fármacos sin daños colaterales relevantes:

1. Dolor Agudo por Causas Múltiples.
2. Náuseas y Vómitos Secundarios a Mareo por Movimiento.
3. Dolor Agudo Secundario a Intervención Quirúrgica.
4. Síndrome Migrañoso.
5. Disfunción Vesical.
6. Pérdida de Apetito en Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
7. Dolor por Fibromialgia.
8. Dolor Crónico por Causas Múltiples.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- De igual forma, se han realizado ensayos clínicos de patologías físicas* donde ya se tiene un amplio conocimiento de su etiología y fisiopatología -en donde no tiene ninguna asociación de importancia los endocannabinoides- exponiendo a la población de estudio a efectos secundarios innecesarios por el uso de cannabinoides comerciales, como es el caso de:

1. Hipo.
2. Hipertensión Arterial.
3. Asma.
4. Síndrome de Intestino Irritable.
5. Reflujo Gastroesofágico.
6. Colitis Ulcerosa.
7. Enfermedad de Crohn.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Asimismo, la gran mayoría de los estudios reportados en la literatura, consistentes en relatos o anecdotarios sobre su empleo, son solo comparados contra placebo; es decir contra nada, como ocurre en los siguientes reportes de casos tratados* de:

1. Prurito.
2. Sudores Nocturnos.
3. Tinnitus.
4. Visión Nocturna Alterada.
5. Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad en Adultos.
6. Náuseas y vómitos secundarios a Tratamiento de Hepatitis C.
7. Náuseas y Vómitos secundarios a Metástasis.
8. Nauseas y Vómitos secundarios a VIH/SIDA.
9. Síndrome de Isaac.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Han sido reportados algunos estudios controlados pero con importantes inconsistencias metodológicas, porque en ciertos casos no se respetó la aleatorización de la muestra, el cegamiento de la maniobra e incluso en algunos, no se describe siquiera la población de estudio (“n”) ni sus variables sociodemográficas o clínicas; donde se emplearon cannabinoides o cannabis en patologías* tales como:

1. Náuseas y Vómitos secundarios a Cirugía.
2. Espasticidad por Causas Diversas.
3. Dolor Agudo y Crónico por Causas Múltiples.
4. Dolor Agudo secundario a Intervención Quirúrgica.
5. Disfunción Vesical.
6. Síndrome de Intestino Irritable.
7. Enfermedad de Huntington.
8. Epilepsia.
9. Presión Intraocular y Glaucoma.
10. Visión Nocturna Alterada.
11. Asma.
12. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
13. Enfermedad de Alzheimer.
14. Esquizofrenia Paranoide Crónica.
15. Trastorno de Ansiedad Generalizada.
16. Trastornos del Dormir.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Los escasos estudios metodológicamente bien estructurados doble ciego, controlados y aleatorizados, incluso reportan que la efectividad de los cannabinoides no es superior al tratamiento convencional –quedando entonces solo aprobada, para reducir síntomas de algunas enfermedades o de efectos secundarios/indeseables/colaterales de otros manejos médicos o quirúrgicos, pero únicamente en una posición secundaria como línea de tratamiento o de opción terapéutica- como es el caso de las patologías* siguientes:

1. Náuseas y Vómitos secundarios a Quimioterapia por Cáncer.
2. Náuseas y Vómitos secundarios a Radioterapia por Cáncer.
3. Pérdida de Apetito secundaria a VIH/SIDA y del uso de fármacos antirretrovirales.
4. Pérdida de Apetito secundaria a Enfermedad de Alzheimer y de su manejo farmacológico.
5. Reducción del Dolor Neuropático debido a Espasticidad por Esclerosis Múltiple.
6. Reducción del Dolor secundario a Espasticidad por Lesión de Médula Espinal.
7. Dolor Crónico Secundario a Cáncer.
8. Mejoría de Pérdida del Apetito secundaria a Esclerosis Lateral Amiotrófica.
9. Reducción del Dolor Postquirúrgico Craneoencefálico.
10. Reducción del Dolor Reumático.

* Para mayor información, revisar Tabla 3 con referencias

- Por todo lo expuesto, tras realizar una revisión sistemática exhaustiva de la literatura de artículos publicados concernientes al uso terapéutico de Cannabinoides y/o Cannabis en diversas revistas internacionales, encontramos que la gran mayoría de los Estudios No son Controlados siendo por tanto, estudios No Comparativos contra fármacos de comprobada eficacia en el manejo de un padecimiento en particular; constituyendo éste, el tratamiento convencional o el fármaco prototipo y además de que muchos de estos artículos solo han sido realizados a nivel preclínico; es decir, en modelos animales y sin haber probado aún su efectividad en ensayos clínicos controlados que incluyan población humana no consumidora de marihuana previamente, con el objetivo de comparar si se registran resultados similares a lo descrito en los relatos anecdóticos o de reporte de caso.
- En resumen, bajo el Modelo de Medicina Basada en Evidencias, las indicaciones médicas específicas del uso de los cannabinoides comerciales son mínimas y ninguna es insustituible por otros medicamentos, cuya eficacia y efectos son ya conocidos. De igual manera, NO existe evidencia acerca de la efectividad de fumar o comer marihuana, porque la información obtenida en su mayoría, solo se reduce al reporte de casos aislados o relatos de anécdotas.
- Al no existir un sólido respaldo científico de que el uso médico de cannabis, sea eficaz y con resultados superiores a los tratamientos convencionales y sin respaldar efectos secundarios, indeseables o colaterales perfectamente estudiados; no es factible la conveniencia de emplearlo con fines terapéuticos, bajo el modelo de medicina basada en evidencia.

**Autores: Dr. Fernando Cano Valle
Mtro. Raúl Martín del Campo Sánchez
Dr. Ricardo Iván Nanni Alvarado**

MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS

Tabla 3

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Nauseas y vómitos secundarios a Quimioterapia por Cáncer	SI (referencias 64,66,71,73,77)	SI (referencias 59,60,61,62,63,65, 67,68,69, 70,72,74,75,76)		Dronabinol	NO Proclorperazina, Metoclopramida, Dietilperazina, Haloperidol, Ondansetrón	59-77
			SI (referencias 78,103,104, 105,106)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	78, 103-106
			SI (referencia 79)	Cannabis Oral o Sublingual (SL)	SI (Placebo)	79
	SI (referencias 82,83,86,89,95,96,97)	SI (referencias 80,81,84,85,87,88, 90,91,92,93,94)		Nabilona	NO (Metoclopramida, Proclorperazina; Dexametasona, Domperidona)	80-97
	SI (referencia 100)	SI (referencias 98, 99, 101,102)		Levonantradol	NO (Clorpromazina)	98-102
Nauseas y vómitos secundarios a Radioterapia por Cáncer		SI (referencia 107)		Dronabinol	NO (Proclorperazina)	107
	SI (referencia 108)			Levonantradol	NO (Clorpromazina)	108
Nauseas y vómitos secundarios a Metástasis			SI (referencias 109, 110)	Dronabinol	SI (Placebo)	109,110
Nauseas y vómitos secundarios a Cirugía			SI (referencia 111)	Dronabinol	SI (Placebo)	111
			SI (referencia 112)	Nabilona	SI (Placebo)	112
Nauseas y vómitos secundarios a VIH/SIDA			SI (referencias 113, 114,115,116)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	113-116
Nauseas y vómitos secundarios al Tratamiento de Hepatitis C			SI (referencia 117)	Dronabinol/ Nabilona	SI (Placebo)	117
			SI (referencia 118)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	118
Nauseas y vómitos secundario a Embarazo			SI (referencias 119, 120)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	119, 120
Nauseas y vómitos secundario a Mareo por Movimiento			SI (referencia 121)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	121

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Pérdida de apetito secundaria a VIH/SIDA	SI (referencia 124)	SI (referencia 122,123,125,126,127)		Dronabinol	NO (Acetato de Megestrol)	122-127
		SI (referencias 128,129)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	128-129
			SI (referencias 130, 131,132, 133,134,135)	Dronabinol	SI (Placebo)	130-135
			SI (referencias 136,137,138,139)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	136-139
Pérdida de apetito secundaria a Cáncer	SI (referencia 144)	SI (referencias 140,141,142,143)		Dronabinol	NO (Acetato de Megestrol)	140-144
			SI (referencias 145,146,147)	Dronabinol	SI (Placebo)	145-147
Pérdida de apetito secundaria a Enfermedad de Alzheimer	SI (referencia 148)			Dronabinol	SI (Placebo)	148
			SI (referencia 149)	Dronabinol	SI (Placebo)	149
Pérdida de apetito en el Paciente Geriátrico			SI (referencia 150)	Cannabis Comida	SI (Placebo)	150
Pérdida de apetito secundaria a EPOC			SI (referencia 151)	Dronabinol	SI (Placebo)	151
Espasticidad por Esclerosis Múltiple		SI (referencias 152,153, 154,155,156)		Dronabinol	SI (Placebo)	152-156
			SI (referencia 157)	Nabilona	SI (Placebo)	157
		SI (referencias 158, 159,160, 161,162, 163,164, 165, 166,167)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	158-167
		SI (referencia 168)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	168
			SI (referencia 169)	Dronabinol	SI (Placebo)	169
			SI (referencias 170,171, 172,173,174)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	170-174
Espasticidad por Lesión de Médula Espinal	SI (referencia 176)	SI (referencias 175, 177)		Dronabinol	SI (Placebo)	175-177
	SI (referencia 178)			Nabilona	SI (Placebo)	178
			SI (referencia 179)	Dronabinol	SI (Placebo)	179
			SI (referencias 180-182)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	180-182
Espasticidad por otras causas		SI (referencia 183)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	183
			SI (referencias 184,185,186)	Dronabinol	SI (Placebo)	184-186
			SI (referencias 187,188,189)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	187-189

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Dolor Crónico secundario a Esclerosis	SI (referencia 194)	SI (referencias 190,191,192,193,195)		Dronabinol	SI (Placebo)	190-195
	SI (referencias 196,197)			Nabilona	NO (Dihidrocodeína)	196-197
		SI (referencias 198,199,200)	SI (referencias 201,202,203)	Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	198-203
		SI (referencias 204,205)	SI (referencias 206,207)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	204-207
	SI (referencia 209)	SI (referencia 208)		Cannabidiol	SI (Placebo)	208, 209
			SI (referencias 210, 211)	Dronabinol	SI (Placebo)	210, 211
			SI (referencias 212, 213,214,215)	Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	212-215
	SI (referencia 216)			Nabilona	NO (Gabapentina)	216
			SI (referencias 217,218, 219,220,221,222)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	217-222
Dolor Crónico, secundario a Cáncer	SI (referencia 225)	SI (referencias 223,224)		Dronabinol	NO (Codeína)	223-225
		SI (referencia 226)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	226
		SI (referencias 227,228)		Benzopirano-peridina	SI (Placebo)	227, 228
			SI (referencia 229)	Dronabinol	SI (Placebo)	229
			SI (referencias 230, 231)	Nabilona	SI (Placebo)	230, 231
Dolor Reumático		SI (referencia 232)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	232
Dolor por Fibromialgia	SI (referencia 234)	SI (referencia 233)		Nabilona	SI (Placebo)	233, 234
			SI (referencias 235,236)	Dronabinol	SI (Placebo)	235, 236
			SI (referencia 237)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	237

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Dolor Crónico por causas múltiples		SI (referencias 238, 239)		Dronabinol	NO (Opiáceos)	238, 239
		SI (referencias 240, 241)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	240, 241
		SI (referencia 242)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	242
	SI (referencia 243)			Nabilona	SI (Placebo)	243
		SI (referencia 244)		N-palmitoiletanolamina (tópica)	SI (Placebo)	244
			SI (referencia 245)	Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	245
			SI (referencia 246)	Nabilona	SI (Placebo)	246
			SI (referencia 247)	Dronabinol	SI (Placebo)	247
			SI (referencias 248,249,250, 251,252,253)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	248-253
Dolor Agudo secundario a intervención quirúrgica		SI (referencias 196, 197, 198)		Dronabinol	NO (Pirritamida)	254-256
		SI (referencia 257)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	257
		SI (referencia 200)		Nabilona	SI (Placebo)	258
		SI (referencias 201, 202)		Levonantradol	SI (Placebo)	259, 260
	SI (referencia 261)			GW842166	NO (Ibuprofeno)	261
Dolor Agudo por causas múltiples		SI (referencias 262,263)		Dronabinol	NO (Morfina)	262, 263
		SI (referencia 264)		Nabilona	SI (Placebo)	264
		SI (referencias 265,266)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	265, 266
		SI (referencia 267)		Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	267
			SI (referencias 268,269)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	268, 269

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Síndrome Migrañoso			SI (referencias 270, 271)	Dronabinol	SI (Placebo)	270, 271
			SI (referencias 272, 273)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	272, 273
			SI (referencias 274)	Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	274
Esclerosis Lateral Amiotrófica	SI (referencia 275)			Dronabinol	SI (Placebo)	275
			SI (referencia 276)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	276
Disfunción Vesical	SI (referencia 278)	SI (referencias 277, 279, 280, 281)		Dronabinol	SI (Placebo)	277-281
	SI (referencia 282)			Cannabis Oral o SL	SI (Placebo)	282
Reflujo gastroesofágico			SI (referencia 283)	Dronabinol	SI (Placebo)	283
Síndrome de Intestino Irritable	SI (referencia 284)	SI (referencias 285, 286)		Dronabinol	SI (Placebo)	284-286
Enfermedad de Crohn			SI (referencias 287,288)	Cannabis Fumada	SI (Observacional)	287, 288
Colitis Ulcerosa			SI (referencia 289)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	289
Hipo (singultus)			SI (referencia 290)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	290
Síndrome de Tourette/ Tics	SI (referencias 291,292)			Dronabinol	SI (Placebo)	291, 292
			SI (referencias 293, 294, 295, 296, 297)	Dronabinol	SI (Placebo)	293-297
			SI (referencias 298,299,300)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	298-300
Trastorno del Movimiento Hipercinético durante el Embarazo		SI (referencia 301)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	301
Trastorno por Déficit de Atención/ Hiperactividad			SI (referencias 302,303,304)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	302-304

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Trastorno Obsesivo Compulsivo			SI (referencia 305)	Dronabinol	SI (Placebo)	305
Tricotilomanía			SI (referencia 306)	Dronabinol	SI (Placebo)	306
Enfermedad de Parkinson	SI (referencia 307)			Cannabis Oral/SL	SI (Placebo)	307
			SI (referencia 308)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	308
Enfermedad de Huntington		SI (referencia 309)		Cannabidiol	SI (Placebo)	309
			SI (referencia 310)	Nabilona	SI (Placebo)	310
Traumatismo Craneoencefálico	SI (referencia 311)			Dexanabinol	SI (Placebo)	311
Tinnitus			SI (referencia 312)	Dronabinol	SI (Placebo)	312
Prurito			SI (referencias 313, 314)	Crema con Cannabinoides	SI (Placebo)	313, 314
			SI (referencia 315)	Dronabinol	SI (Placebo)	315
Sudores Nocturnos			SI (referencia 316)	Nabilona	SI (Placebo)	316
Epilepsia		SI (referencia 317)		Cannabidiol	SI (Placebo)	317
			SI (referencia 318,319,320)	Cannabidiol	SI (Placebo)	318-320
			SI (referencia 321,322,323,324)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	321-324
Síndrome de Isaac			SI (referencia 325)	Dronabinol	SI (Placebo)	325
Presión Intraocular y Glaucoma		SI (referencias 326,327)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	326, 327
		SI (referencia 328,329,330,331,332)		Dronabinol	SI (Placebo)	328-332
		SI (referencia 333)		Cannabidiol	SI (Placebo)	333
			SI (referencias 334,335, 336,337,338)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	334-338
			SI (referencias 339, 340)	Dronabinol Tópico	SI (Placebo)	339, 340

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Visión Nocturna Alterada		SI (referencia 341)		Dronabinol	SI (Placebo)	341
			SI (referencia 342)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	342
Asma		SI (referencias 343, 344)		Dronabinol	SI (Placebo)	343, 344
		SI (referencias 345, 346)		Cannabis Fumada	SI (Placebo)	345, 346
		SI (referencia 347)		Nabilona	NO (Terbutalina)	347
			SI (referencia 348)	Dronabinol	SI (Placebo)	348
			SI (referencia 349)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	349
Broncodilatación		SI (referencias 350, 351)		Dronabinol	SI (Placebo)	350, 351
		SI (referencia 352)		Nabilona	NO (Terbutalina)	352
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)		SI (referencia 354)		Cannabis Oral o SI	SI (Placebo)	354
Hipertensión Arterial			SI (referencia 355)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	355
Cáncer			SI (referencia 356)	Dronabinol	SI (Placebo)	356
			SI (referencias 357, 358)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	357, 358
Enfermedad de Alzheimer		SI (referencia 359)		Dronabinol	SI (Placebo)	359
			SI (referencias 360, 361, 362)	Dronabinol	SI (Placebo)	360-362
			SI (referencia 363)	Nabilona	SI (Placebo)	363
Efecto Neuroprotector			SI (referencia 364)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	364

PATOLOGÍA ABORDADA EN LA INVESTIGACIÓN	ESTUDIOS CLÍNICOS, CONTROLADOS, DOBLE CIEGO, ALEATORIZADOS	ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS CON INCONSISTENCIAS METODOLÓGICAS	ESTUDIOS NO CONTROLADOS, REPORTE DE CASO O RELATO ANECDOTARIO	EMPLEO DE FÁRMACOS CANNABINOIDES Y/O CANNABIS FUMADA/COMIDA	EFFECTIVIDAD CONTRA EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL	REFERENCIAS
Esquizofrenia Paranoide Crónica	SI (referencia 365)			Cannabidiol	NO (Amisulpirida)	365
		SI (referencia 366)		Cannabidiol	SI (Placebo)	366
			SI (referencia 367)	Cannabidiol	SI (Placebo)	367
			SI (referencias 368, 369)	Dronabinol	SI (Placebo)	368, 369
			SI (referencias 370, 371)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	370, 371
Trastorno Bipolar			SI (referencias 372, 373, 374)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	372-374
Trastorno Depresivo Mayor			SI (referencia 375)	Dronabinol	SI (Placebo)	375
			SI (referencia 376)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	376
Trastorno de Ansiedad Generalizada		SI (referencias 377, 378)		Cannabidiol	SI (Placebo)	377, 378
Trastorno de Estrés Postraumático	SI (referencia 379)			Cannabidiol	NO (metadona)	379
			SI (referencias 380, 381)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	380, 381
Dependencia a Alcohol			SI (referencias 382, 383, 384)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	382-384
Dependencia a Opiáceos			SI (referencias 385, 386)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	385, 386
		SI (referencia 387)		Cannabis Fumada	SI (Naltrexona)	387
Dependencia a Cocaína			SI (referencias 388, 389, 390)	Cannabis Fumada	SI (Placebo)	388-390
Dependencia a Cannabis		SI (referencia 391)		Dronabinol	SI (Divalproato Sódico)	391
			SI (referencia 392)	Dronabinol	SI (Placebo)	392
Trastornos del Dormir		SI (referencia 393)		Dronabinol/ Cannabidiol	SI (Placebo)	393

BIBLIOGRAFÍA

1. Molina-Holgado E, Guaza C, Borrell J, Molina-Holgado F. Effects of cannabinoids on the immune system and central nervous system: therapeutic implications. *BioDrugs* 1999;12:317-326
2. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.
3. Hohmann AG, Suplita RL. Endocannabinoid Mechanisms of Pain Modulation. *The AAPS J* 2006;8:693-708.
4. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol* 2007;152:633-648
5. Ross RA. Anandamide and vanilloid TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2003;140:790-801.
6. Jhaveri MD, Elmes SJR, Richardson D, Barrett DA, Kendall DA, Mason R, Chapman V. Evidence for a novel functional role of cannabinoid CB2 receptors in the thalamus of neuropathic rats. *Eur J Neurosci* 2008;27:1722-1730.
7. Lamontagne D, Lépicier P, Lagneux C, Bouchard JF. The endogenous cardiac cannabinoid system: a new protective mechanism against myocardial ischemia. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2006;99:242-246.
8. Russo EB, Burnett A, Hall B, Parker KK. Agonistic properties of cannabidiol at 5-HT1A receptors. *Neurochem Res* 2005;30:1037-43.
9. Barceloux DG. Marijuana (*Cannabis sativa* L.) and Synthetic Cannabinoids. En Barceloux DG (ed.) *Medical Toxicology of Drug Abuse: Synthesized Chemicals and Psychoactive Plants*, First Edition, John Wiley & Sons Inc, 2012
10. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabisbased medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:50-2.
11. Howlett AC, Mukhopadhyay AC, Norford DC. Endocannabinoids and Reactive Nitrogen and Oxygen Species in Neuropathologies. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1:305-316.
12. Zuardi WA. Cannabidiol: from an inactive cannabinoid to a drug with wide spectrum of action. *Rev Bras Psiquiatr* 2008;30:271-80.
13. Jones NA, Hill AJ, Smith I, Bevan SA, Williams CM, Halley BJ, Stephens GJ. Cannabidiol Displays Antiepileptiform and Antiseizure Properties In Vitro and In Vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2010;332:569-77.
14. Zuardi AW, Cosme RA, Graeff FG, Guimarães FS. Effects of ipsapirone and cannabidiol on human experimental anxiety. *J Psychopharmacology* 1993;7:82-88.
15. Naderi N, Ahmad-Molaei L, Mazar-Atabaki A, Ronaghi A, Shirazi-zand Z, Motiei-Langroudi SM, Eslahkar S. L-Type Calcium Channel Mediates Anticonvulsant Effect of Cannabinoids in Acute and Chronic Murine Models of Seizure. *Neurochem Res* 2012;37:279-287.
16. Iuvone T, Esposito G, Filippis D, Scuderi C, Steardo L. Cannabidiol: A Promising Drug for Neurodegenerative Disorders? *CNS Neurosci Ther* 2009;15:65-75.
17. Hampson AJ, Grimaldi M, Axelrod J, Wink D. Cannabidiol and (-)-Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8268-8273.
18. Consroe P, Sandyk R, Snider SR. Open label evaluation of cannabidiol in dystonic movement disorders. *Int J Neurosci* 1986;30:277-282.
19. Di Marzo V, Piscitelli F, Mechoulam R. Cannabinoids and endocannabinoids in metabolic disorders with focus on diabetes. *Handb Exp Pharmacol* 2011;203:75-104.
20. Horváth B, Mukhopadhyay P, Haskó G, Pacher P. The Endocannabinoid System and Plant-Derived Cannabinoids in Diabetes and Diabetic Complications. *Am J Pathol* 2012; 180:432-442.
21. Manzanares J, Julian MD, Carrascosa A. Role of the Cannabinoid System in Pain Control

- and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr Neuropharmacol* 2006;4:239-257.
22. Constantinescu CS, Tanasescu R. The Effects of Cannabinoids on Immune Cells, Responses and Diseases. En M. Levite (ed.), *Nerve-Driven Immunity*, Springer-Verlag/Wien 2012
 23. Condie R, Herring A, Koh WS, Lee M y Kaminski NE. Cannabinoid inhibition of adenylate cyclase-mediated signal transduction and interleukin 2 (IL-2) expression in the murine T-cell line EL4.IL-2. *J Biol Chem* 1996;271:13175-13183.
 24. Malek TR. The Biology of Interleukin-2. *Annu Rev Immunol* 2008;26:453-79.
 25. Bihl F, Germain C, Luci C, Braud VM. Mechanisms of NK cell activation: CD4+ T cells enter the scene. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:3457-3467.
 26. Molina-Holgado E, Guaza C, Borrell J, Molina-Holgado F. Effects of cannabinoids on the immune system and central nervous system: therapeutic implications. *BioDrugs* 1999;12:317-326.
 27. Hermanson DJ, Marnett LJ. Cannabinoids, endocannabinoids, and cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2011;30:599-612.
 28. Huff J, Chan P. Antitumor Effects of THC. *Environ Health Perspect.* 2000;108:A442-A443.
 29. Narváez GO, Guerrero CA. Bases moleculares de la inmunotoxicología experimental de la marihuana. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb* 2006;54:290-300.
 30. Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Afaq F, Mukhtar H. Cannabinoids for Cancer Treatment: Progress and Promise. *Cancer Res* 2008; 68:339-342.
 31. Gómez TP, Velasco G, Sanchez C, Haro A, Guzman M. De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochem J* 2002;363:183-188.
 32. Carracedo A, Geelen MJH, Diez M, Hanada K, Guzmán M, Velasco G. Ceramide sensitizes astrocytes to oxidative stress: protective role of cannabinoids. *Biochem J* 2004;380:435-440.
 33. Kogan NM, Blázquez C, Álvarez L, Gallily R, Schlesinger M, Guzmán M, Mechoulam R. A Cannabinoid Quinone Inhibits Angiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Cells. *Mol Pharmacol* 2006;70:51-59.
 34. McAllister SD, Rigel TC, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2007;6:2921-2927.
 35. Melck D, Petrocellis L, Orlando P, Bisogno T, Laezza C, Bifulco M, Di Marzo V. Suppression of Nerve Growth Factor Trk Receptors and Prolactin Receptors by Endocannabinoids Leads to Inhibition of Human Breast and Prostate Cancer Cell Proliferation. *Endocrinology* 2000;141:118-126.
 36. Massi P, Vaccani A, Ceruti S, Colombo A, Abbracchio MP, Parolaro D. Antitumor Effects of Cannabidiol, a Nonpsychoactive Cannabinoid, on Human Glioma Cell Lines. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:838-845.
 37. McKallip RJ, Jia W, Schlomer J, Warren JW, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Cannabidiol-Induced Apoptosis in Human Leukemia Cells: A Novel Role of Cannabidiol in the Regulation of p22phox and Nox4 Expression. *Mol Pharmacol* 2006;70:897-908.
 38. Blázquez C, Carracedo A, Barrado L, Real PJ, Fernández JLL, Velasco G, Malumbres M, Guzman M. Cannabinoid receptors as novel targets for the treatment of melanoma. *FASEB J* 2006;20:E2199- E2208.
 39. Carracedo A, Gironella M, Lorente M, Garcia S, Guzmán M, Velasco G, Iovanna JL. Cannabinoids Induce Apoptosis of Pancreatic Tumor Cells via Endoplasmic Reticulum Stress-Related Genes. *Cancer Res* 2006;66:6748-6755.
 40. Mackie KT, Hillet B. Cannabinoids inhibit N-type calcium channels in neuroblastoma-glioma cells. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:3825-3829
 41. Di Marzo V., Melck D., Bisogno T., De Petrocellis L. Endocannabinoids: endogenous canna-

- binoid receptor ligands with neuromodulatory action. *Trends Neurosci* 1998. 21, 521-528
42. Fernández- Ruiz J., Lastres-Becker I., Cabranes A., Gonzalez S., Ramos JA. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Protag Leukot Essent Fatty Acids* 2002. 66, 257-267
43. Fernández Ruiz JJ., Berrendero F., Hernández ML., Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci* 2000. 23, 14-20
44. Piomelli D., Giuffrida A., Calignano A., Rodriguez de Fonseca F. The endocannabinoid system as a target for therapeutic drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2000. 21, 218-24
45. Hampson RE., Deadwyler SA. Cannabinoids, hippocampal function and memory. *Life Sci* 1999. 65, 715-723
46. Walker JM., Hohmann AG., Martin WJ., Strangman NM., Huan SM., Tsou K. The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci* 1999. 65, 665-673
47. Romero J., Lastres Becker I., de Miguel R., Berrendero F., Ramos JA., Fernández-Ruiz JJ. The endogenous cannabinoid system and the basal ganglia: biochemical, pharmacological and therapeutic aspects. *Pharm Ther* 2002. 95, 137-152
48. Maldonado, R.; Valverde, O., Berrendero, F., Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction. *Trends in Neurosciences* 2006. 29, 225-232
49. Manzanares J., Corchero J., Romero J., Fernández-Ruiz JJ., Ramos JA., Fuentes JA. Pharmacological and biochemical interactions between opioid and cannabinoids. *Trends Pharmacol. Sci* 1999. 20, 287-294
50. Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2002. 95, 165-174
51. Jarvinen T., Pate DW., Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther* 2002. 95, 203-220
52. De Vries TJ., Shaham Y., Homberg JR., Crombag H., Schuurman K., Dieben J., Vanderschuren L., Schofferlmeer ANM. A cannabinoid mechanism in relapse to cocaine seeking. *Nature Med* 2001. 7, 1151-1154
53. Fattore L., Martellota MC., Cossu G., Mascia MS., Fratta W. CB1 cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2 decreases intravenous cocaine self-administration in rats. *Behav. Brain. Res* 1999. 104, 141-148
54. Hine B., Friedman E., Torrelío M., Gershon S., Morphine dependent rats: blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol. *Science* 1975. 187, 443-445
55. McMillan DE., Snodgrass SH. Effects of acute and chronic administration of Δ^9 -tetrahydrocannabinol or cocaine on ethanol intake in a rat model. *Drug Alcohol Depend* 1991. 27, 263-274
56. Parolaro D. Presence and functional regulation of cannabinoid receptors in immune cells. *Life Sci* 1999. 65, 637-644
57. Hillard CJ. Endocannabinoids and vascular function. *J Pharm Exp Ther* 2000. 294, 27-32
58. Wenger T., Toth BE., Juaneda C., Leonardelli J., Tramu G. The effects of cannabinoids on the regulation of reproduction. *Life Sci* 1999. 65, 695-701
59. Artim R, DiBella N. Tetrahydrocannabinol (THC) plus prochlorperazine (PCZ) for refractory nausea and vomiting (N/V). *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 1983;2:84.
60. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetics in cancer patients receiving high-dose methotrexate. *Annals of Internal Medicine* 1979;91:819-824.
61. Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, Goldberg NH, Seipp CA, Barofsky I, Rosenberg SA.. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy. *Cancer* 1981; 47: 1746-1751.

62. Colls BM, Ferry DG, Gray AJ, Harvey VJ, McQueen EG. The antiemetic activity of tetrahydrocannabinol versus metoclopramide and thiethylperazine in patients undergoing cancer chemotherapy. *New Zealand Medical Journal* 1980;91:449-451.
63. Ekert H, Waters KD, Jurk KH, Mobilia J, Loughnan P. Ameriloration of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting by delta-9-tetrahydrocannabinol. *Medical Journal of Australia* 1979;2:657-659.
64. Frytak S, Moertel CG, O'Fallon JR, Rubin J, Creagan ET, O'Connell MJ. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetics for patients receiving cancer chemotherapy. A comparison with prochlorperazine and a placebo. *Annals of Internal Medicine* 1979;91:825-830.
65. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, Clark RA, Kelsen DP, Kris MG. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Cancer Treatment Report* 1984;68:163-172.
66. Kluin-Nelemans JC, Nelemans FA, Meuwissen OJATH, Maes RAA. D9-tetrahydrocannabinol (THC) as an antiemetic in patients treated with cancer chemotherapy; a double-blind cross-over trial against placebo. *Veterinary and Human Toxicology* 1979;21:338-340.
67. Lane M, Vogel CL, Ferguson J, Krasnow S, Saiers JL, Hamm J. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Journal of Pain and Symptom Management* 1991;6:352-359.
68. Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 1984;3:91.
69. Levitt M, Wilson A, Bowman D, Faiman C, Kemel S, Krepart G. Dose vs response of tetrahydrocannabinol (THC) vs prochlorperazine as chemotherapy antiemetics. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 1981;22:422.
70. McCabe M, Smith FP, Goldberg D, Macdonald J, Woolley PV, Warren R. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard anti-emetic therapy. *Investigational New Drugs* 1988;6:243-246.
71. Neidhart JA, Gagen MM, Wilson HE, Young DC. Comparative trial of the antiemetic effects of THC and haloperidol. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1981; 21: 38-42S.
72. Orr LE, McKernan JF, Bloome B. Antiemetic effect of tetrahydrocannabinol. Compared with placebo and prochlorperazine in chemotherapy-associated nausea and emesis. *Archives of Internal Medicine* 1980;140:1431-433.
73. Sallan SE, Cronin C, Zelen M, Zinberg NE. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer. A randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine. *New England Journal of Medicine* 1980;302:135-138.
74. Sallan SE, Zinberg NE, Frei E. Antiemetic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients receiving cancer chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 1975;293:795-797.
75. Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Goodnight J, Sarna G, Jamison K. Cannabis and cancer chemotherapy. A comparison of oral delta-9-THC and prochlorperazine. *Cancer* 1982;50:636-645.
76. Ungerleider JT, Sarna G, Fairbanks LA, Goodnight J, Andrysiak T, Jamison K. THC or compazine for the cancer chemotherapy patient - the UCLA study. Part II: patient drug preference. *American Journal of Clinical Oncology* 1985; 8: 142-147.
77. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, Baranowski V. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):533-43.

78. Levitt M, Faiman C, Hawks R, Wilson A. Randomized double blind comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and marijuana as chemotherapy antiemetics. *Proceedings of the American Society for Clinical Oncology* 1984;3:91.
79. Duran M, Pérez E, Abanades S, Vidal X, Saura C, Majem M, Arriola E, Rabanal M, Pastor A, Farré M, Rams N, Laporte JR, Capellà D. Preliminary efficacy and safety of an oromucosal standardized cannabis extract in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70(5):656-63.
80. Ahmedzai S, Carlyle DL, Clader IT, Moran F. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy. *British Journal of Cancer* 1983;48:657-663.
81. Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial. *Pediatrics* 1987; 79: 946-952
82. Crawford SM, Buckman R. Nabilone and metoclopramide in the treatment of nausea and vomiting due to cisplatin: a double blind study. *Medical Oncology and Tumor Pharmacotherapy* 1986; 3: 39-42.
83. Cunningham D, Bradley CJ, Forrest GJ, Hutcheon AW, Adams L, Sneddon M, et al. A randomized trial of oral nabilone and prochlorperazine compared to intravenous metoclopramide and dexamethasone in the treatment of nausea and vomiting induced by chemotherapy regimens containing cisplatin or cisplatin analogues. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology* 1988; 24: 685-689.
84. Dalzell AM, Bartlett H, Lilleyman JS. Nabilone: An alternative antiemetic for cancer chemotherapy. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61:502-505.
85. Einhorn LH, Nagy C, Furnas B, Williams SD. Nabilone: an effective antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Pharmacology*. 1981 Aug-Sep;21(8-9 Suppl):64S-69S.
86. George M, Pejovic MH, Thuair M, Kramar A, Wolff JP. Randomized comparative trial of a new anti-emetic: nabilone, in cancer patients treated with cisplatin. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 1983; 37: 24-27.
87. Herman TS, Einhorn LH, Jones SE, Nagy C, Chester AB, Dean JC, et al. Superiority of nabilone over prochlorperazine as an antiemetic in patients receiving cancer chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 1979; 300: 1295-1297.
88. Johansson R, Kilkku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9: 25-33.
89. Jones SE, Durant JR, Greco FA, Robertone A. A multi-institutional phase III study of nabilone vs placebo in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9: 45-48
90. Levitt M. Nabilone vs placebo in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9(suppl B): 49-53.
91. Nagy CM, Furnas BE, Einhorn LH, Bond WH. Nabilone: antiemetic crossover study in cancer chemotherapy patients. *Proceedings of the American Society for Cancer Research* 1978;19:30.
92. Niederle N, Schutte J, Schmidt CG. Crossover comparison of the antiemetic efficacy of nabilone and alizapride in patients with nonseminomatous testicular cancer receiving cisplatin therapy. *Klinische Wochenschrift* 1986; 64: 362-365.

93. Niiranen Aila, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy. *American Journal of Clinical Oncology* 1985;8:336-340.
94. Pomeroy M, Fennelly JJ, Towers M. Prospective randomized double-blind trial of nabilone versus domperidone in the treatment of cytotoxic-induced emesis. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 1986;17:285-288.
95. Priestman SG, Priestman TJ, Canney PA. A double-blind randomised cross-over comparison of nabilone and metoclopramide in the control of radiation-induced nausea. *Clinical Radiology* 1987; 38: 543-544.
96. Steele N, Gralla RJ, Braun Jr DW, Young CW. Double-blind comparison of the antiemetic effects of nabilone and prochlorperazine on chemotherapy-induced emesis. *Cancer Treatment Report* 1980; 64: 219-224.
97. Wada JK, Bogdon DL, Gunnell JC, Hum GJ, Gota CH, Rieth TE. Double-blind, randomized, crossover trial of nabilone vs. placebo in cancer chemotherapy. *Cancer Treatment Reviews* 1982; 9(Suppl B): 39-44
98. Citron ML, Herman TS, Vreeland F, Krasnow SH, Fossieck BE, Jr. Antiemetic efficacy of levonantradol compared to delta-9-tetrahydrocannabinol for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Treatment Reports* 1985;69:109-112.
99. Higi M, Niederle N, Bremer K, Schmitt G, Schmidt CG, Seeber S. Levonantradol bei der Behandlung von zytostatika-bedingter Nausea and Vomiting. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1982; 107: 1232-1234.
100. Hutcheon AW, Palmer JB, Soukop M, Cunningham D, McArdle C, Welsh J, et al. A randomised multicentre single blind comparison of a cannabinoid anti-emetic (levonantradol) with chlorpromazine in patients receiving their first cytotoxic chemotherapy. *European Journal for Cancer and Clinical Oncology* 1983; 19: 1087-1090
101. Stambaugh Jr JE, McAdams J, Vreeland F. Dose ranging evaluation of the antiemetic efficacy and toxicity of intramuscular levonantradol in cancer subjects with chemotherapy-induced emesis. *International Journal of Clinical Pharmacology Research* 1984; 24: 480-485
102. Abrahamov A, Abrahamov A, Mechoulam R. An efficient new cannabinoid antiemetic in pediatric oncology. *Life Sciences* 1995;56:2097-2102.
103. Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy. *New York State Journal of Medicine* 1988;88:525-527.
104. Musty RE, Rossi R. Effects of smoked cannabis and oral delta-9-tetrahydrocannabinol on nausea and emesis after cancer chemotherapy: A review of state clinical trials. *J Cannabis Ther* 2001;1(1):29-42.
105. Doblin RE, Kleiman MA. Marijuana as antiemetic medicine: a survey of oncologists' experiences and attitudes. *American Journal of Clinical Oncology* 1991; 9: 1314-1319.
106. Schwartz RH, Voth EA, Sheridan MJ. Marijuana to prevent nausea and vomiting in cancer patients: a survey of clinical oncologists. *South Medical Journal* 1997;90(2):167-72
107. Ungerleider JT, Andrysiak TA, Fairbanks LA, Tesler AS, Parker RG. Tetrahydrocannabinol vs. prochlorperazine. The effects of two antiemetics on patients undergoing radiotherapy. *Radiology* 1984;150(2):598-9.
108. Lucraft HH, Palmer MK. Randomised clinical trial of levonantradol and chlorpromazine in the prevention of radiotherapy-induced vomiting. *Clinical Radiology* 1982; 33: 621-622.
109. Zutt M, Hanssle H, Emmert S, Neumann C, Kretschmer L. [Dronabinol for supportive therapy in patients with malignant melanoma and liver metastases] [Article in German]. *Hautarzt* 2006;57(5):423-7.

110. Gonzalez-Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastrointestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;14(5):311-314.
111. Layeeque R, Siegel E, Kass R, Henry-Tillman RS, Colvert M, Mancino A, Klimberg VS. Prevention of nausea and vomiting following breast surgery. *Am J Surg* 2006;191(6):767-72.
112. Lewis IH, Campbell DN, Barrowcliffe MP. Effect of nabilone on nausea and vomiting after total abdominal hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73: 244-246.
113. De Jong BC, Prentiss D, McFarland W, Machekano R, Israelski DM. Marijuana use and its association with adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected persons with moderate to severe nausea. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(1):43-6.
114. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):358-67.
115. Sidney S. Marijuana use in HIV-positive and AIDS patients: Results of an anonymous mail survey. *J Cannabis Ther* 2001;1(3-4):35-43.
116. Corless IB, Lindgren T, Holzemer W, Robinson L, Moezzi S, Kirksey K, Coleman C, Tsai YF, Sanzero Eller L, Hamilton MJ, Sefcik EF, Canaval GE, Rivero Mendez M, Kemppainen JK, Bunch EH, Nicholas PK, Nokes KM, Dole P, Reynolds N. Marijuana Effectiveness as an HIV Self-Care Strategy. *Clin Nurs Res* 2009;18(2):172-93.
117. Costiniuk CT, Mills E, Cooper CL. Evaluation of oral cannabinoid-containing medications for the management of interferon and ribavirin-induced anorexia, nausea and weight loss in patients treated for chronic hepatitis C virus. *Can J Gastroenterol* 2008;22(4):376-80.
118. Sylvestre DL, Clements BJ, Malibu Y. Cannabis use improves retention and virological outcomes in patients treated for hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(10):1057-63.
119. Curry W-NL. Hyperemesis gravidarum and clinical cannabis: To eat or not to eat? *J Cannabis Ther* 2002;2(3-4):63-83.
120. Westfall RE, Janssen PA, Lucas P, Capler R. Survey of medicinal cannabis use among childbearing women: patterns of its use in pregnancy and retroactive self-assessment of its efficacy against 'morning sickness'. *Complement Ther Clin Pract* 2006;12(1):27-33.
121. Choukèr A, Kaufmann I, Kreth S, Hauer D, Feuerecker M, Thieme D, Vogeser M, Thiel M, Schelling G. Motion sickness, stress and the endocannabinoid system. *PLoS One* 2010;5(5):e10752.
122. Beal JE, Olson R, Laubenstein L, Morales JP, Bellman P, Yangco B, Lefkowitz L, Plasse TF, Shepard KV. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS. *Journal of Pain and Symptom Management* 1995;10(2):89-97.
123. Timpone JG, Wright DJ, Li N, Egorin MJ, Enama ME, Mayers J, Galetto G, and the DATRI 004 Study Group. The safety and pharmacokinetics of single-agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome. *AIDS Research and Human Retroviruses* 1997;13:305-315.
124. Abrams DI, Hilton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, Benowitz NL, Bredt BM, Kosel B, Aberg JA, Deeks SG, Mitchell TF, Mulligan K, Bacchetti P, McCune JM, Schambelan M. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1 infection: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 2003;139(4):258-66.
125. Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181(1):170-8.

126. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(5):545-54.
127. Bedi G, Foltin RW, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Comer SD, Vosburg SK, Haney M. Efficacy and tolerability of high-dose dronabinol maintenance in HIV-positive marijuana smokers: a controlled laboratory study. *Psychopharmacology (Berl)* 2010;212(4):675-86.
128. Haney M, Rabkin J, Gunderson E, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV(+) marijuana smokers: acute effects on caloric intake and mood. *Psychopharmacology (Berl)* 2005;181(1):170-8.
129. Haney M, Gunderson EW, Rabkin J, Hart CL, Vosburg SK, Comer SD, Foltin RW. Dronabinol and marijuana in HIV-positive marijuana smokers. Caloric intake, mood, and sleep. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(5):545-54.
130. Gorter R, Seefried M, Volberding P. Dronabinol effects on weight in patients with HIV infection. *AIDS* 1992;6:127.
131. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1991;40:695-700.
132. Plasse T, Conant M, Gorter R, Shepard KV. Dronabinol stimulates appetite and causes weight gain in HIV patients. *International Conference on AIDS* 1992;8(3):122 (abstract no. PuB 7442).
133. Struwe M, Kaempfer SH, Geiger CJ, Pavia AT, Plasse TF, Shepard KV, Ries K, Evans TG. Effect of dronabinol on nutritional status in HIV infection. *Annals of Pharmacotherapy* 1993;27:827-831.
134. Beal JE, Olson R, Lefkowitz L, Laubenstein L, Bellman P, Yangco B, Morales JO, Murphy R, Powderly W, Plasse TF, Mosdell KW, Shepard KV. Long-term efficacy and safety of dronabinol for acquired immunodeficiency syndrome-associated anorexia. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;14(1):7-14.
135. Dejesus E, Rodwick BM, Bowers D, Cohen CJ, Pearce D. Use of dronabinol improves appetite and reverses weight loss in HIV/AIDS-infected patients. *J Int Assoc Physicians AIDS Care* 2007;6(2):95-100.
136. Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski DM. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(1):38-45.
137. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):358-67.
138. Sidney S. Marijuana use in HIV-positive and AIDS patients: Results of an anonymous mail survey. *J Cannabis Ther* 2001;1(3-4):35-43.
139. Corless IB, Lindgren T, Holzemer W, Robinson L, Moezzi S, Kirksey K, Coleman C, Tsai YF, Sanzero Eller L, Hamilton MJ, Sefcik EF, Canaval GE, Rivero Mendez M, Kemppainen JK, Bunch EH, Nicholas PK, Nokes KM, Dole P, Reynolds N. Marijuana Effectiveness as an HIV Self-Care Strategy. *Clin Nurs Res* 2009;18(2):172-93.
140. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, Pundaleeka S, Kardinal CG, Fitch TR, Krook JE, Novotny PJ, Christensen B. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *Journal of Clinical Oncology* 2002;20(2):567-573.
141. Regelson W, Butler JR, Schulz J, Kirk T, Peek L, Green ML, Zalis MO. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, editors. *Pharmacology of marijuana*. Vol 2. New York:

Raven Press, 1976. p. 763-776.

142. Wadleigh R, Spaulding GM, Lumbersky B, Zimmer M, Shepard K, Plasse T. Dronabinol enhancement of appetite in cancer patients. *Proc Am Soc Oncology* 1990; 9: 331.
143. Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, Mirhosseini M, Lamoureux DC, Chasen M, MacDonald N, Baracos VE, Wismer WV. Delta-9 Tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Ann Oncol.* 2011 Feb 22. [versión electrónica ya disponible] Cannabis (oral, sublingual)
144. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, Ko YD, Schnelle M, Reif M, Cerny T. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-in-Cachexia-Study-Group. *J Clin Oncol* 2006;24(21):3394-400.
145. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 1991;40:695700.
146. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *Journal of Palliative Care* 1994;10:14-18.
147. Gottschling S. [Cannabinoides en niños] [Artículo en alemán] Cannabinoide bei Kindern. *Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin* 2011;(1):55-57.
148. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Patel S, Shua-Haim JR, Pass M. Safety and efficacy of dronabinol in the treatment of agitation in patients with Alzheimer's disease with anorexia: A retrospective chart review. Abstract, 11th International Conference of the IPA, 17-22 August 2003, Chicago.
149. Wilson MM, Philpot C, Morley JE. Anorexia of aging in long term care: is dronabinol an effective appetite stimulant? -a pilot study. *J Nutr Health Aging* 2007;11(2):195-8.
150. Gross H, Ebert MH, Faden VB, Goldberg SC, Kaye WH, Caine ED, Hawks R, Zinberg N. Δ 9-THC in primary anorexia nervosa. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1983;3(3):165-171.
151. Bergmann K-C. [Dronabinol, a possible new therapeutic option in patients with COPD and pulmonal cachexia] [Article in German]. Abstract, 2005 Conference of the German Society for Pneumology, 17 March 2005, Berlin.
152. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, Gorter RW, Uitdehaag BM, Polman CH. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology* 2002;58(9):1404-7.
153. Petro DJ, Ellenberger C. Treatment of human spasticity with Δ 9-tetrahydrocannabinol. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;(Suppl 21):413S-416S.
154. Ungerleider JT, Andysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Δ 9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. *Advances in Alcohol and Substance Abuse* 1987;7:39-50.
155. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9385): 1517-1526.
156. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(12):-9.

157. Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. *Lancet* 1995;345:579.
158. Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M, Jobin P, Tschopp F, Gattlen B, Hagen U, Schnelle M, Reif M. Efficacy of tetrahydrocannabinol in patients refractory to standard antiemetic therapy. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Multiple Sclerosis* 2004;10(4):417-24.
159. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple Sclerosis* 2004;10(4):434-41.
160. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A, Thompson A, on behalf of the UK MS Research Group. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362(9385): 1517-1526.
161. Zajicek JP, Sanders HP, Wright DE, Vickery PJ, Ingram WM, Reilly SM, Nunn AJ, Teare LJ, Fox PJ, Thompson AJ. Cannabinoids in multiple sclerosis (CAMS) study: safety and efficacy data for 12 months follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(12):1664-9.
162. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(5):639-45.
163. Collin C, Ambler Z, Kent R, McCalla R. A randomised controlled study of Sativex® in patients with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. 22nd Congress of the ECTRIMS, 27-30 September 2006, Madrid, Spain.
164. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, Ratcliffe S, for the Sativex Spasticity in MS Study Group. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurology* 2007;14(3):290-296.
165. Conte A, Bettolo CM, Onesti E, Frasca V, Iacovelli E, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, Aragona M, Tomassini V, Pantano P, Pozzilli C, Inghilleri M. Cannabinoid-induced acts on the nociceptive system: a neurophysiological study in patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2009;13(5):472-7.
166. Centonze D, Mori F, Koch G, Buttari F, Codecà C, Rossi S, Cencioni MT, Bari M, Fiore S, Bernardi G, Battistini L, Maccarrone M. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2009;30(6):531-4.
167. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, Gasperini C, Pozzilli C, Cefaro L, Comi G, Rossi P, Ambler Z, Stelmasiak Z, Erdmann A, Montalban X, Klimmek A, Davies P; the Sativex Spasticity Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2011;18(9):1122-1131.
168. Meinck HM, Schönle PWA, Conrad B. Effect of cannabinoids on spasticity and ataxia in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1989;236:120-122.
169. Greenberg HS, Werness SAS, Pugh JE, Andrus RO, Anderson DJ, Domino EF. Short-term effects of smoking marijuana on balance in patients with multiple sclerosis and normal volunteers. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1994;55:324-328.

170. Deutsch SI, Rosse RB, Connor JM, Burket JA, Murphy ME, Fox FJ. Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. *CNS Spectr* 2008;13(5):393-403.
171. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology* 1997;38:44-48.
172. Page SA, Verhoef MJ, Stebbins RA, Metz LM, Levy JC. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003;30(3):201-5.
173. Chong MS, Wolff K, Wise K, Tanton C, Winstock A, Silber E. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(5):646-51.
174. Hodges C. Personal account of medical use of cannabis. *J Cannabis Ther* 2002;2(3-4):155-60.
175. Hanigan WC, Destree R, Truong XT. The effect of Δ^9 -THC on human spasticity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1986;39:198.
176. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1990;240:1-4.
177. Hagenbach U, Luz S, Ghafoor N, Berger JM, Grotenhermen F, Brenneisen R, Mäder M. The treatment of spasticity with Delta9-tetrahydrocannabinol in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2007;45(8):551-62.
178. Pooyania S, Ethans K, Szturm T, Casey A, Perry D. A randomized, double-blinded, crossover pilot study assessing the effect of nabilone on spasticity in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91(5):703-7.
179. Kogel RW, Johnson PB, Chintam R, Robinson CJ, Nemchausky BA. Treatment of spasticity in spinal cord injury with dronabinol, a tetrahydrocannabinol derivative. *American Journal of Therapeutics* 1995;2(10):799-805.
180. Malec J, Harvey RF, Cayner JJ. Cannabis effect on spasticity in spinal cord injury. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 1982;63:116-118.
181. Consroe P, Tillery W, Rein J, Musty RE. Reported Marijuana effects in patients with spinal cord injury. 1998 Symposium on the Cannabinoids. Burlington: International Cannabinoid Research Society, 1998, p. 64.
182. Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia* 1974;12:175.
183. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003;17:18-26.
184. Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996;34:446-452.
185. Lorenz R. A casuistic rationale for the treatment of spastic and myocloni in a childhood neurodegenerative disease: neuronal ceroid lipofuscinosis of the type Jansky-Bielschowsky. *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(5-6):387-90.
186. Gottschling S. [Cannabinoides en niños] [Artículo en alemán] Cannabinoide bei Kindern. *Angewandte Schmerztherapie und Palliativmedizin* 2011;(1):55-57.
187. Petro DJ. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics* 1980;21:81-85.
188. Randall RC, ed. *Muscle Spasm, Pain & Marijuana Therapy*. Washington, DC: Galen Press, 1991.

189. Schweizer A, Bircher HP. Reposition of a dislocated shoulder under use of cannabis. *Wilderness Environ Med* 2009;20(3):301-2.
190. Brenneisen R, Egli A, Elsohly MA, Henn V, Spiess Y. The effect of orally and rectally administered delta-9-tetrahydrocannabinol on spasticity: a pilot study with 2 patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1996;34:446-452.
191. Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-THC shows antispastic and analgesic effects in a single case double blind trial. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1990;240:1-4.
192. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003;17:18-26.
193. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain* 2004;112(3):299-306.
194. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004;329(7460):253.
195. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2010;89(10):840-8.
196. Wissel J, Haydn T, Müller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006;253(10):1337-41.
197. Frank B, Serpell MG, Hughes J, Matthews JN, Kapur D. Comparison of analgesic effects and patient tolerability of nabilone and dihydrocodeine for chronic neuropathic pain: randomised, crossover, double blind study. *BMJ* 2008;336(7637):199-201.
198. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical Rehabilitation* 2003;17:18-26.
199. Berman J, Lee J, Cooper M, Cannon A, Sach J, McKerral S, Taggart M, Symonds C, Fishel K, Birch R. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Anaesthesia*, 2003;58:938.
200. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65(6):812-9.
201. Ernst G, Denke C, Reif M, Schnelle M, Hagmeister H. Standardized cannabis extract in the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine*, 9-10 September 2005, Leiden, International Association for Cannabis as Medicine.
202. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133(1-3):210-20.
203. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomised Placebo Controlled Double Blind Clinical Trial of Cannabis Based Medicinal Product (Sativex) in Painful Diabetic Neuropathy: Depression is a Major Confounding Factor. *Diabetes Care* 2010;33(1):128-30.
204. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, Kelly ME, Rowbotham MC, Pe-

- tersen KL. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: A randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2007;68(7):515-21.
205. Wilsey B, Marcotte T, Tsodikov A, Millman J, Bentley H, Gouaux B, Fishman S. A randomized, placebo-controlled, crossover trial of cannabis cigarettes in neuropathic pain. *J Pain* 2008;9(6):506-21.
 206. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, Bentley H, Atkinson JH. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(3):672-680.
 207. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Robinson A, Ducruet T, Huynh T, Gamsa A, Bennett GJ, Collet JP. Smoked cannabis for chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2010;182(14):E694-701.
 208. Lindstrom P, Lindblom U, Boreus L. Lack of effect of cannabidiol in sustained neuropathia. Paper presented at '87 International
 209. Conference on Cannabis, Melbourne, September 2-4, 1987. Cited from: Consroe P, Sanddyk R. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In Murphy L, Bartke A, eds. *Marijuana/Cannabinoids. Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton, CRC Press, 1992:459-524. CT-3 (ácido ajulémico)
 210. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(13):1757-62.
 211. Clermont-Gnamien S, Atlani S, Attal N, Le Mercier F, Guirimand F, Brasseur L. [The therapeutic use of D9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) in refractory neuropathic pain] [Article in French] *Presse Med* 2002;31(39 Pt 1):1840-5.
 212. Finnegan-Ling D, Musty RE. Marinol and phantom limb pain; a case study. In: 1994 Symposium on the Cannabinoids. Burlington, Vermont: International Cannabinoid Research Society, p. 53.
 213. Attal N, Brasseur L, Guirimand D, Clermont-Gnamien S, Atlami S, Bouhassira D. Are oral cannabinoids safe and effective in refractory neuropathic pain? *Eur J Pain* 2004;8:173-177.
 214. Rog DJ, Nurmikko TJ, Young CA. Oromucosal delta-9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin Ther* 2007;29(9):2068-79.
 215. Toth C, Au S. A prospective identification of neuropathic pain in specific chronic polyneuropathy syndromes and response to pharmacological therapy. *Pain* 2008;138(3):657-66.
 216. Bestard JA, Toth CC. An Open-Label Comparison of Nabilone and Gabapentin as Adjuvant Therapy or Monotherapy in the Management of Neuropathic Pain in Patients with Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* 2011;11(4):353-68.
 217. Dunn M, Davis R. The perceived effects of marijuana on spinal cord injured males. *Paraplegia* 1974;12:175.
 218. Consroe P, Musty R, Rein J, Tillery W, Pertwee R. The perceived effects of smoked cannabis on patients with multiple sclerosis. *European Neurology* 1997;38:44-48.
 219. Petro DJ. Marijuana as a therapeutic agent for muscle spasm or spasticity. *Psychosomatics* 1980;21:81-85.
 220. Page SA, Verhoef MJ, Stebbins RA, Metz LM, Levy JC. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 2003;30(3):201-5.
 221. Prentiss D, Power R, Balmas G, Tzuang G, Israelski DM. Patterns of marijuana use among patients with HIV/AIDS followed in a public health care setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35(1):38-45.

222. Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(4):358-67.
223. Chong MS, Wolff K, Wise K, Tanton C, Winstock A, Silber E. Cannabis use in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006;12(5):646-51.
224. Noyes R, Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effects of delta-9-THC. *Journal of Clinical Pharmacology* 1975;15:139-143.
225. Noyes R, Brunk ST, Avery DH, Canter A. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1975;18:84-89.
226. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multi-center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):167-79.
227. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multi-center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of the Efficacy, Safety, and Tolerability of THC:CBD Extract and THC Extract in Patients With Intractable Cancer-Related Pain. *J Pain Symptom Manage* 2010;39(2):167-79.
228. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes Jr R. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978;24:22-7. NIB
229. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1978;23:397-401.
230. Butler JR, Peek LA, Regelson W, Moore MM, Lubin LA. Treatment effects of delta-9-THC in an advanced cancer population. In: Cohen S, Stillman RC, eds. *The therapeutic potential of marihuana*. Plenum Medical Book, New York 1976.
231. Maida V. The synthetic cannabinoid nabilone improves pain and symptom management in cancer patients. Abstract of San Antonio Breast Cancer Symposium, 15 December 2006.
232. Maida V, Ennis M, Irani S, Corbo M, Dolzhykov M. Adjunctive nabilone in cancer pain and symptom management: a prospective observational study using propensity scoring. *J Support Oncol* 2008;6(3):119-24.
233. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(1):50-2.
234. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008;9(2):164-73.
235. Ware MA, Fitzcharles MA, Joseph L, Shir Y. The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial. *Anesth Analg* 2010;110(2):604-10.
236. Schley M, Legler A, Skopp G, Schmelz M, Konrad C, Rukwied R. Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1269-1276.
237. Fiz J, Durán M, Capellà D, Carbonell J, Farré M. Cannabis use in patients with fibromyalgia: effect on symptoms relief and health-related quality of life. *PLoS One* 2011;6(4):e18440.
238. Fiz J, Duran M, Langohr K, Capellà D, Farré M. Symptoms relief and improved mental health in fibromyalgia patients using cannabis. Results of an observational study. IACM 4th Conference on Cannabinoids in Medicine, 5-6 October 2007, Cologne, International Association for Cannabis as Medicine.
239. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59(5):440-52.

240. Narang S, Gibson D, Wasan AD, Ross EL, Michna E, Nedeljkovic SS, Jamison RN. Efficacy of dronabinol as an adjuvant treatment for chronic pain patients on opioid therapy. *J Pain* 2008;9(3):254-64.
241. Holdcroft A, Smith M, Jacklin A, Hodgson H, Smith B, Newton M, Evans F. Pain relief with oral cannabinoids in familial Mediterranean fever. *Anaesthesia* 1997;52:483-488.
242. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, Sansom C. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia* 2004;59(5):440-52.
243. Ware MA, Ducruet T, Robinson AR. Evaluation of herbal cannabis characteristics by medical users: a randomized trial. *Harm Reduct J* 2006;3(1):32
244. Pinsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain -a randomized controlled trial.] [Article in German] *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(11-12):327-35.
245. Phan NQ, Siepmann D, Gralow I, Ständer S. Adjuvant topical therapy with a cannabinoid receptor agonist in facial postherpetic neuralgia. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010;8(2):88-91.
246. Haroutiunian S, Rosen G, Shouval R, Davidson E. Open-label, add-on study of tetrahydrocannabinol for chronic nonmalignant pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2008;22(3):213-7.
247. Hamann W, di Vadi PP. Analgesic effect of the cannabinoid analogue nabilone is not mediated by opioid receptors. *Lancet* 1999;353(9152):560.
248. Elsner F, Radbruch L, Sabatowski R. [Tetrahydrocannabinol for treatment of chronic pain] [Article in German]. *Pain* 2001;15(3):200-4.
249. Noyes R, Baram DA. Cannabis analgesia. *Comprehensive Psychiatry* 1974;15:531-535.
250. Ware MA, Doyle CR, Woods R, Lynch ME, Clark AJ. Cannabis use for chronic non-cancer pain: results of a prospective survey. *Pain* 2003;102(1-2):211-216.
251. Lynch ME, Clark AJ. Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(6):496-8.
252. Howard J, Anie KA, Holdcroft A, Korn S, Davies SC. Cannabis use in sickle cell disease: a questionnaire study. *Br J Haematol* 2005;131(1):123-8.
253. Russo EB, Mathre ML, Byrne A, Velin R, Bach PJ, Sanchez-Ramos J, et al. Chronic cannabis use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis. *J Cannabis Ther* 2002;2(1):3-57.
254. Aggarwal SK, Carter GT, Sullivan MD, ZumBrunnen C, Morrill R, Mayer JD. Characteristics of patients with chronic pain accessing treatment with medical cannabis in Washington State. *J Opioid Manag* 2009;5(5):257-86.
255. Raft D, Gregg J, Ghia J, Harris L. Effects of intravenous tetrahydrocannabinol on experimental and surgical pain: psychological correlates of the analgesic response. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1977;21:26-33.
256. Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. *Pain* 2003;106(1-2):169-72.
257. Seeling W, Kneer L, Buchele B, Gschwend JE, Maier L, Nett C, Simmet T, Steffen P, Schneider M, Rockemann M. [(9)-tetrahydrocannabinol and the opioid receptor agonist piritramide do not act synergistically in postoperative pain.] [Article in German]. *Anaesthesist* 2006;55(4):391-400.
258. Holdcroft A, Maze M, Dore C, Tebbs S, Thompson S. A multicenter dose-escalation study

- of the analgesic and adverse effects of an oral cannabis extract (Cannador) for postoperative pain management. *Anesthesiology* 2006;104(5):1040-1046.
259. Beaulieu P. Effects of nabilone, a synthetic cannabinoid, on postoperative pain. *Can J Anaesth* 2006;53(8):769-75.
 260. Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonantradol and placebo in acute postoperative pain. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21(suppl 8-9):S320-S326.
 261. Kantor TG, Hopper M. A study of levonantradol, a cannabinol derivative, for analgesia in post operative pain. *Pain* 1981; (suppl): S37.
 262. Ostenfeld T, Price J, Albanese M, Bullman J, Guillard F, Meyer I, Leeson R, Costantin C, Ziviani L, Nocini PF, Milleri S. A randomized, controlled study to investigate the analgesic efficacy of single doses of the cannabinoid receptor-2 agonist GW842166, ibuprofen or placebo in patients with acute pain following third molar tooth extraction. *Clin J Pain* 2011;27(8):668-76.
 263. Naef M, Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Zbinden A, Brenneisen R. The analgesic effect of oral delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), morphine, and a THC-morphine combination in healthy subjects under experimental pain conditions. *Pain* 2003;105(1-2):79-88.
 264. Roberts JD, Gennings C, Shih M. Synergistic affective analgesic interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and morphine. *Eur J Pharmacol* 2006;530(1-2):54-8.
 265. Redmond WJ, Goffaux P, Potvin S, Marchand S. Analgesic and antihyperalgesic effects of nabilone on experimental heat pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(4):1017-24.
 266. Greenwald MK, Stitzer ML. Antinociceptive, subjective and behavioral effects of smoked marijuana in humans. *Drug Alcohol Depend* 2000;59(3):261-75.
 267. Wallace M, Schulteis G, Atkinson JH, Wolfson T, Lazzaretto D, Bentley H, Gouaux B, Abramson I. Dose-dependent effects of smoked cannabis on capsaicin-induced pain and hyperalgesia in healthy volunteers. *Anesthesiology* 2007;107(5):785-796.
 268. Kraft B, Frickey NA, Kaufmann RM, Reif M, Frey R, Gustorff B, Kress HG. Lack of analgesia by oral standardized cannabis extract on acute inflammatory pain and hyperalgesia in volunteers. *Anesthesiology* 2008;109(1):101-10.
 269. Hill SY, Schwin R, Goodwin DW, Powell B. Marijuana and pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1974;188:415-8.
 270. Clark WC, Janal MN, Zeidenberg P, Nahas GG. Effects of moderate and high doses of marijuana on thermal pain: a sensory decision theory analysis. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):299S-310S.
 271. Raby WN, Modica PA, Wolintz RJ, Murtaugh K. Dronabinol reduces signs and symptoms of idiopathic intracranial hypertension: a case report. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):68-75.
 272. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster Attacks Responsive to Recreational Cannabis and Dronabinol. *Headache* 2009;49(6):914-6.
 273. Raby WN, Modica PA, Wolintz RJ, Murtaugh K. Dronabinol reduces signs and symptoms of idiopathic intracranial hypertension: a case report. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):68-75.
 274. Robbins MS, Tarshish S, Solomon S, Grosberg BM. Cluster Attacks Responsive to Recreational Cannabis and Dronabinol. *Headache* 2009;49(6):914-6.
 275. Russo EB. Hemp for headache: An in-depth historical and scientific review of cannabis in migraine treatment. *J Cannabis Ther* 2001;1(2):21-92.

276. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(10):1135-40.
277. Amtmann D, Weydt P, Johnson KL, Jensen MP, Carter GT. Survey of cannabis use in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hosp Palliat Care* 2004;21(2):95-104.
278. Hagenbach U, Ghafoor N, Brenneisen R, Luz S, Mäder M. Clinical investigation of Δ -9-tetrahydrocannabinol (THC) as an alternative therapy for overactive bladders in spinal cord injury (SCI) patients? Abstract, 2001 Congress on Cannabis and the Cannabinoids, International Association for Cannabis as Medicine, 25-27 October 2001, Cologne, Germany.
279. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(6):636-41.
280. Brady CM, DasGupta R, Dalton C, Wiseman OJ, Berkley KJ, Fowler CJ. An open-label pilot study cannabis-based extracts for bladder dysfunction in advanced multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 2004;10(4):425-33.
281. De Ridder D, Constantinescu CS, Fowler C, Kavia R, Sarantis N. Randomised controlled study of cannabis-based medicine (Sativex®) in patients suffering from multiple sclerosis associated detrusor overactivity. 22nd Congress of the ECTRIMS, 27-30 September 2006, Madrid, Spain.
282. Freeman RM, Adekanmi O, Waterfield MR, Waterfield AE, Wright D, Zajicek J. The effect of cannabis on urge incontinence in patients with multiple sclerosis: a multicentre, randomised placebo-controlled trial (CAMS-LUTS). *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(6):636-41.
283. Kavia RB, De Ridder D, Constantinescu CS, Stott CG, Fowler CJ. Randomized controlled trial of Sativex to treat detrusor overactivity in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010;16(11):1349-59.
284. Beaumont H, Jensen J, Carlsson A, Ruth M, Lehmann A, Boeckxstaens GE. Effect of Delta(9)-tetrahydrocannabinol, a cannabinoid receptor agonist, on the triggering of transient lower oesophageal sphincter relaxations in dogs and humans. *Br J Pharmacol* 2009;156(1)
285. Esfandyari T, Camilleri M, Busciglio I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effects of a cannabinoid receptor agonist on colonic motor and sensory functions in humans: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293(1):G137-45.
286. Klooker TK, Leliefeld KE, Van Den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The cannabinoid receptor agonist delta-9-tetrahydrocannabinol does not affect visceral sensitivity to rectal distension in healthy volunteers and IBS patients. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(1):30-5, e2.
287. Wong BS, Camilleri M, Busciglio I, Carlson P, Szarka LA, Burton D, Zinsmeister AR. Pharmacogenetic Trial of a Cannabinoid Agonist Shows Reduced Fasting Colonic Motility in Patients with Non-Constipated Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 28. Juli 2011 [im Druck]
288. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, Steinhart H. Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):891-6
289. Naftali T, Lev LB, Yablekovitz D, Half E, Konikoff FM. Treatment of Crohn's disease with cannabis: an observational study. *Isr Med Assoc J* 2011;13(8):455
290. Lal S, Prasad N, Ryan M, Tangri S, Silverberg MS, Gordon A, Steinhart H. Cannabis use amongst *Isr Med Assoc J* 2012;3(6):25-8.

291. Gilson I, Busalacchi M. Marijuana for intractable hiccups. *Lancet* 1998; 351(9098): 267.
292. Müller-Vahl KR, Schneider U, Koblenz A, Jobges M, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Treatment of Tourette's syndrome with Delta 9- tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial. *Pharmacopsychiatry* 2002;35(2):57-61.
293. Müller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T, Emrich HM. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003;64(4):459-65.
294. Müller-Vahl KR, Schneider U, Kolbe H, Emrich HM. Treatment of Tourette-Syndrome with delta-9-Tetrahydrocannabinol. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:495.
295. Deutsch SI, Rosse RB, Connor JM, Burket JA, Murphy ME, Fox FJ. Current status of cannabis treatment of multiple sclerosis with an illustrative case presentation of a patient with MS, complex vocal tics, paroxysmal dystonia, and marijuana dependence treated with dronabinol. *CNS Spectr* 2008;13(5):393-403.
296. Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM. Combined treatment of Tourette syndrome with delta-9-THC and dopamine receptor agonists. *J Cannabis Ther* 2002;2(3-4):145-54.
297. Hasan A, Rothenberger A, Münchau A, Wobrock T, Falkai P, Roessner V. Oral delta9-tetrahydrocannabinol improved refractory Gilles de la Tourette syndrome in an adolescent by increasing intracortical inhibition: a case report. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30(2):190-2.
298. Brunnauer A, Segmiller FM, Volkamer T, Laux G, Müller N, Dehning S. Cannabinoids improve driving ability in a Tourette's patient. *Psychiatry Res*, 9. Juni 2011
299. Müller-Vahl KR, Kolbe H, Schneider U, Emrich HM. Cannabinoids: Possible role in pathophysiology of Gilles de la Tourette-syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1998;97:1-5.
300. Sandyk R, Awerbuch G. Marijuana and Tourette's Syndrome. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1988;8:444-445.
301. Farooq MU, Ducommun E, Goudreau J. Treatment of a hyperkinetic movement disorder during pregnancy with dronabinol. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(3):249-51.
302. Aharonovich E, Garawi F, Bisaga A, Brooks D, Raby WN, Rubin E, Nunes EV, Levin FR. Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006;32(4):629-35.
303. Strohbeck-Kuehner P, Skopp G, Mattern R. [Fitness to drive in spite (because) of THC] [Article in German]. *Arch Kriminol* 2007;220(1-2):11-9.
304. O'Connell TJ, Bou-Matar CB. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001-2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm Reduct J* 2007;4:16.
305. Strohbeck-Kuehner P, Skopp G, Mattern R. [Fitness to drive in spite (because) of THC] [Article in German]. *Arch Kriminol* 2007;220(1-2):11-9.
306. Schindler F, Anghelescu I, Regen F, Jockers-Scherubl M. Improvement in refractory obsessive compulsive disorder with dronabinol. *Am J Psychiatry* 2008;165(4):536-7.
307. Grant JE, Odlaug BL, Chamberlain SR, Kim SW. Dronabinol, a cannabinoid agonist, reduces hair pulling in trichotillomania: a pilot study. *Psychopharmacology (Berl)*, 19. Mai 2011
308. Carroll CB, Bain PG, Teare L, Liu X, Joint C, Wroath C, Parkin SG, Fox P, Wright D, Hobart J, Zajicek JP. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2004;63(7):1245-50.
309. Frankel JP, Hughes A, Lees AJ, Stern GM. Marijuana for Parkinsonian tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1990;53:436.
310. Consroe P, Laguna J, Allender J, Snider S, Stern L, Sandyk R, Kennedy K, Schram K. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington's disease. *Pharmacology, Biochemistry and Beha-*

vior. 1991;40(3):701-8.

311. Müller-Vahl KR, Schneider U, Emrich HM. Nabilone deteriorates choreatic movements in Huntington's disease. *Movement Disorders* 1999b;14:1038-40.

312. Maas AI, Murray G, Henney H 3rd, Kassem N, Legrand V, Mangelus M, Muizelaar JP, Stocchetti N, Knoller N; Pharmos TBI investigators. Efficacy and safety of dexanabinol in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Lancet Neurol* 2006;5(1):38-45.

313. Raby WN, Modica PA, Wolintz RJ, Murtaugh K. Dronabinol reduces signs and symptoms of idiopathic intracranial hypertension: a case report. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22(1):68-75.

314. Szepietowski JC, Szepietowski T, Reich A. Efficacy and tolerance of the cream containing structured physiological lipids with endocannabinoids in the treatment of uremic pruritus: a preliminary study. *Acta Dermatovenereol Croat* 2005;13(2):97-103.

315. Ständer S, Reinhardt HW, Luger TA. [Topical cannabinoid agonists: An effective new possibility for treating chronic pruritus.] [Article in German]. *Hautarzt* 2006;57(9):801-7.

316. Neff GW, O'Brien CB, Reddy KR, Bergasa NV, Regev A, Molina E, Amaro R, Rodriguez MJ, Chase V, Jeffers L, Schiff E. Preliminary observation with dronabinol in patients with intractable pruritus secondary to cholestatic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2117-9.

317. Maida V. Nabilone for the treatment of paraneoplastic night sweats: a report of four cases. *J Palliat Med* 2008;11(6):929-34.

318. Cunha JM, Carlini EA, Pereira AE, Ramos OL, Pimentel C, Gagliardi R, Sanvito WL, Lander N, Mechoulam R. Chronic administration of cannabidiol to healthy volunteers and epileptic patients. *Pharmacology* 1980;21(3):175-85.

319. Ames FR, Cridland S. Anticonvulsant effect of cannabidiol [letter]. *South African Medical Journal* 1986;69:14.

320. Trembly B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari/Crete, July 1990, cited according to: Consroe P, Sandyk R. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In: Murphy L,

321. Bartke A, eds. *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton: CRC Press 1992, 459-524. [Commentary: No effect of Cannabidiol (300 mg/day) in 10 patients.]

322. Trembly B, Sherman M. Double-blind clinical study of cannabidiol as a secondary anticonvulsant. Conference on Cannabis and Cannabinoids, Kolympari/Crete, July 1990, cited according to: Consroe P, Sandyk R. Potential role of cannabinoids for therapy of neurological disorders. In: Murphy L, Bartke A, eds. *Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology*. Boca Raton: CRC Press 1992, 459-524. [Commentary: Reduction in Reduzierung in frequency of seizures with cannabidiol (900-1200 mg/day) in one patient.]

323. Corral VL. Differential effects of medical marijuana based on strain and route of administration: A three-year observational study. *J Cannabis Ther* 2001;1(3-4):43-59.

324. Mortati K, Dworetzky B, Devinsky O. Marijuana: an effective antiepileptic treatment in partial epilepsy? A case report and review of the literature. *Rev Neurol Dis* 2007;4(2):103-6.

325. Consroe PF, Wood GC, Buchsbaum H. Anticonvulsant nature of marijuana smoking. *JAMA* 1975;234(3):306-7.

326. Meyniel C, Ollivier Y, Hamidou M, Péréon Y, Derkinderen P. Dramatic improvement of refractory Isaacs' syndrome after treatment with dronabinol. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(4):323-4.

327. Crawford WJ, Merritt JC. Effects of tetrahydrocannabinol on arterial and intraocular hyper-

- tension. *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy* 1979;17(5):191-196.
328. Merritt JC, Crawford WJ, Alexander PC, Anduze AL, Gelbart SS. Effect of marihuana on intraocular and blood pressure in glaucoma. *Ophthalmology* 1980;87(3):222-8.
 329. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006;15(5):349-353.
 330. Cooler P, Gregg JM. Effect of delta-9-tetrahydrocannabinol on intraocular pressure in humans. *Southern Medical Journal* 1977;70(8):951-954.
 331. Jones RT, Benowitz N, Herning RI. The clinical relevance of cannabis tolerance and dependence. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21:143S-152S.
 332. Levitt M, Wilson A, Bowman D, Kemel S, Krepart G, Marks V, Schipper H, Thomson G, Weinerman B, Weinerman R. Physiologic observations in a controlled clinical trial of the antiemetic effectiveness of 5, 10, and 15 mg of delta 9-tetrahydrocannabinol in cancer chemotherapy. Ophthalmologic implications. *J Clin Pharmacol* 1981;21(8-9 Suppl):103S-109S. Delta-9-THC, Delta-8-THC, 11-OH-THC, CBD, CBN
 333. Perez-Reyes M, Wagner D, Wall ME, Davis KH. Intravenous administration of cannabinoids and intraocular pressure. In: Braude MC, Szara S, ed. *Pharmacology of marihuana*. New York: Raven Press, 1976;99-832.
 334. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *J Glaucoma* 2006;15(5):349-353.
 335. Hepler RS, Frank IM, Petrus R. Ocular effects of marijuana smoking. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marihuana*. Raven Press: New York: 1976;815-828.
 336. Russo EB, Mathre ML, Byrne A, Velin R, Bach PJ, Sanchez-Ramos J, et al. Chronic cannabis use in the Compassionate Investigational New Drug Program: An examination of benefits and adverse effects of legal clinical cannabis. *J Cannabis Ther* 2002;2(1):3-57.
 337. Hepler RS, Frank IM. Marihuana smoking and intraocular pressure. *Journal of the American Medical Association* 1971;217:1392.
 338. Flom MC, Adams AJ, Jones RT. Marijuana smoking and reduced intraocular pressure in human eye: Drug action or epiphenomenon? *Investigative Ophthalmology* 1975;14:52-55.
 339. Hepler R S, Frank I M, Petrus R. Ocular effects of marijuana smoking. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marihuana*. New York: Raven Press, 1976;815-828.
 340. Merritt JC, Perry DD, Russell DN, Jones BF. Topical delta 9-tetrahydrocannabinol and aqueous dynamics in glaucoma. *Journal of Clinical Pharmacology* 1981;21(8-9 Suppl):467S-471S.
 341. Plange N, Arend KO, Kaup M, Doehmen B, Adams H, Hendricks S, Cordes A, Huth J, Sponsel WE, Remky A. Dronabinol and retinal hemodynamics in humans. *Am J Ophthalmol* 2007;143(1):173-4.
 342. Russo EB, Merzouki A, Molero Mesa J, Frey KA, Bach PJ. Cannabis improves night vision: A pilot study of dark adaptometry and scotopic sensitivity in kif smokers of the Rif Mountains of Northern Morocco. *J Ethnopharmacol* 2004;93(1):99-104.
 343. Russo EB, Merzouki A, Molero Mesa J, Frey KA, Bach PJ. Cannabis improves night vision: A pilot study of dark adaptometry and scotopic sensitivity in kif smokers of the Rif Mountains of Northern Morocco. *J Ethnopharmacol* 2004;93(1):99-104.
 344. Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of ae-

- rosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease* 1977;115(1):57-65.
345. Williams SJ, Hartley JP, Graham JD. Bronchodilator effect of delta1-tetrahydrocannabinol administered by aerosol of asthmatic patients. *Thorax* 1976;31(6):720-723.
346. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, Harper CE. Effects of smoked marijuana in experimentally induced asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1975;112(3):377-386.
347. Vachon L, Mikus P, Morrissey W, FitzGerald M, Gaensler E. Bronchial effect of marijuana smoke in asthma. In: Braude MC, Szara S, eds. *The pharmacology of marijuana*. Raven Press: New York: 1976;777-784.
348. Gong H Jr, Tashkin DP, Calvarese B. Comparison of bronchial effects of nabilone and terbutaline in healthy and asthmatic subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 1983;23(4):127-133.
349. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *American Review for Respiratory Diseases*. 1974 Apr;109(4):420-8.
350. Tashkin DP, Shapiro BJ, Frank IM. Acute effects of smoked marijuana and oral delta9-tetrahydrocannabinol on specific airway conductance in asthmatic subjects. *American Review for Respiratory Diseases* 1974 Apr;109(4):420-8.
351. Gong H Jr, Tashkin DP, Simmons MS, Calvarese B, Shapiro BJ. Acute and subacute bronchial effects of oral cannabinoids. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1984;35(1):26-32.
352. Tashkin DP, Reiss S, Shapiro BJ, Calvarese B, Olsen JL, Lodge JW. Bronchial effects of aerosolized delta 9-tetrahydrocannabinol in healthy and asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease* 1977;115(1):57-65.
353. Gong H Jr, Tashkin DP, Calvarese B. Comparison of bronchial effects of nabilone and terbutaline in healthy and asthmatic subjects. *Journal of Clinical Pharmacology* 1983;23(4):127-133.
354. Pickering EE, Semple SJ, Nazir MS, Murphy K, Snow TM, Cummin AR, Moosavi S, Guz A, Holdcroft A. Cannabinoid effects on ventilation and breathlessness: A pilot study of efficacy and safety. *Chron Respir Dis* 2011;8(2):109-18.
355. Vandrey R, Umbricht A, Strain EC. Increased Blood Pressure Following Abrupt Cessation of Daily Cannabis Use. *J Addict Med* 2011;5(1):16-20.
356. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer* 2006;95(2):197-203.
357. Liang C, McClean MD, Marsit C, Christensen B, Peters E, Nelson HH, Kelsey KT. A population-based case-control study of marijuana use and head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2009;2(8):759-68.
358. Foughi M, Hendson G, Sargent MA, Steinbok P. Spontaneous regression of septum pellucidum/forniceal pilocytic astrocytomas-possible role of Cannabis inhalation. *Childs Nerv Syst* 2011;27(4):671-9.
359. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1997;12:913-919.
360. Patel S, Shua-Haim JR, Pass M. Safety and efficacy of dronabinol in the treatment of

- agitation in patients with Alzheimer's disease with anorexia: A retrospective chart review. Abstract, 11th International Conference of the IPA, 17-22 August 2003, Chicago.
361. Ross JS, Shua-Haim JR. Open-label study of dronabinol in the treatment of refractory agitation in Alzheimer's disease: a pilot study. Abstract, ASCP's 34th Annual Meeting, 12-15 November 2003, San Antonio, USA.
 362. Walther S, Mahlberg R, Eichmann U, Kunz D. Delta-9-tetrahydrocannabinol for nighttime agitation in severe dementia. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;185(4):524-8.
 363. Passmore MJ. The cannabinoid receptor agonist nabilone for the treatment of dementia-related agitation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(1):116-7.
 364. Jacobus J, McQueeney T, Bava S, Schweinsburg BC, Frank LR, Yang TT, Tapert SF. White matter integrity in adolescents with histories of marijuana use and binge drinking. *Neurotoxicol Teratol* 2009;31(6):349-55.
 365. Leweke FM, Koethe D, Gerth CW, Nolden BM, Schreiber D, Hänsel A, Neatby MA, Juelicher A, Hellmich M, Klosterkötter J. Cannabidiol as an antipsychotic. A double-blind, controlled clinical trial on cannabidiol vs. amisulpride in acute schizophrenia. IACM 3rd Conference on Cannabinoids in Medicine, 9-10 September 2005, Leiden, International Association for Cannabis as Medicine.
 366. Zuardi AW, Hallak JE, Dursun SM, Morais SL, Faria Sanches R, Musty RE, Crippa JA. Cannabidiol monotherapy for treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2006;20(5):683-6.
 367. Zuardi AW, Morais SL, Guimarães FS, Mechoulam R. Antipsychotic effect of cannabidiol. *Journal of Clinical Psychiatry* 1995;56:485-486.
 368. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):255-8.
 369. Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(11):1552-3.
 370. Schwarcz G, Karajgi B, McCarthy R. Synthetic delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) can improve the symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29(3):255-8.
 371. Schwarcz G, Karajgi B. Improvement in refractory psychosis with dronabinol: four case reports. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(11):1552-3.
 372. Grinspoon L, Bakalar JB. The use of cannabis as a mood stabilizer in bipolar disorder: anecdotal evidence and the need for clinical research. *Journal of Psychoactive Drugs* 1998;30(2):171-7.
 373. El-Mallakh RS, Brown C. The effect of extreme marijuana use on the long-term course of bipolar illness: a single case study. *J Psychoactive Drugs* 2007;39(2):201-2.
 374. Ringen PA, Vaskinn A, Sundet K, Engh JA, Jónsdóttir H, Simonsen C, Friis S, Opjordsmoen S, Melle I, Andreassen OA. Opposite relationships between cannabis use and neurocognitive functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychol Med* 2010;40(8):1337-47.
 375. Regelson W, Butler JR, Schulz J, Kirk T, Peek L, Green ML, Zalis MO. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an effective antidepressant and appetite-stimulating agent in advanced cancer patients. In: Braude MC, Szara S, editors. *Pharmacology of marihuana*. Vol 2. New York: Raven Press, 1976. p. 763-776.
 376. Ware MA, Adams H, Guy GW. The medicinal use of cannabis in the UK: results of a nationwide survey. *Int J Clin Pract* 2005;59(3):291-5.
 377. Bergamaschi MM, Queiroz RH, Chagas MH, de Oliveira DC, De Martinis BS, Kapczinski F, Quevedo J, Roesler R, Schröder N, Nardi AE, Martín-Santos R, Hallak JE, Zuardi AW, Crippa

- JA. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology*. 2011 Feb 9. [versión electrónica ya disponible]
378. Crippa JA, Derenusson GN, Ferrari TB, Wichert-Ana L, Duran FL, Martin-Santos R, Simões MV, Bhattacharyya S, Fusar-Poli P, Atakan Z, Santos Filho A, Freitas-Ferrari MC, McGuire PK, Zuardi AW, Busatto GF, Hallak JE. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol* 2011;25(1):121-30.
 379. Villagonzalo KA, Dodd S Ng F, Mihaly S, Langbein A, Berk M. The relationship between substance use and posttraumatic stress disorder in a methadone maintenance treatment program. *Compr Psychiatry* 2011;52(5):562-6.
 380. Cornelius JR, Kirisci L, Reynolds M, Clark DB, Hayes J, Tarter R. PTSD contributes to teen and young adult cannabis use disorders. *Addict Behav* 2010;35(2):91-4.
 381. Reznik I. Medical cannabis use in post-traumatic stress disorder: a naturalistic observational study. Abstract presented at the Cannabinoid Conference 2011, 8-10 September, Bonn, Germany.
 382. Mikuriya TH. Cannabis substitution. An adjunctive therapeutic tool in the treatment of alcoholism. *Medical Times* 1970;98(4):187-91.
 383. Mikuriya TH. Cannabis as a substitute for alcohol: a harm-reduction approach. *J Cannabis Ther* 2004;4(1):79-93.
 384. Reiman A. Cannabis as a substitute for alcohol and other drugs *Harm Reduct J* 2009;6:35.
 385. Hermann D, Klages E, Welzel H, Mann K, Croissant B. Low efficacy of non-opioid drugs in opioid withdrawal symptoms. *Addict Biol* 2005;10(2):165-9.
 386. O'Connell TJ, Bou-Matar CB. Long term marijuana users seeking medical cannabis in California (2001-2007): demographics, social characteristics, patterns of cannabis and other drug use of 4117 applicants. *Harm Reduct J* 2007;4:16.
 387. Raby WN, Carpenter KM, Rothenberg J, Brooks AC, Jiang H, Sullivan M, Bisaga A, Comer S, Nunes EV Intermittent marijuana use is associated with improved retention in naltrexone treatment for opiate-dependence. *Am J Addict* 2009;18(4):301-8.
 388. Aharonovich E, Garawi F, Bisaga A, Brooks D, Raby WN, Rubin E, Nunes EV, Levin FR. Concurrent cannabis use during treatment for comorbid ADHD and cocaine dependence: effects on outcome. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2006;32(4):629-35
 389. Labigalini E Jr, Rodrigues LR, Da Silveira DX. Therapeutic use of cannabis by crack addicts in Brazil. *J Psychoactive Drugs* 1999;31(4):451-5.
 390. Dreher M. Crack heads and roots daughters: The therapeutic use of cannabis in Jamaica. *J Cannabis Ther* 2002;2(3-4):121-33.
 391. Haney M, Hart CL, Vosburg SK, Nasser J, Bennett A, Zubarán C, Foltin RW. Marijuana withdrawal in humans: effects of oral THC or divalproex. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(1):158-70.
 392. Levin FR, Kleber HD. Use of dronabinol for cannabis dependence: two case reports and review. *Am J Addict* 2008;17(2):161-4.
 393. Nicholson AN, Turner C, Stone BM, Robson PJ. Effect of Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on nocturnal sleep and early-morning behavior in young adults. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(3):305-13.

Centro de Orientación Telefónica: 01 800 911 2000

www.salud.gob.mx • www.cenadic.salud.gob.mx • www.conadic.salud.gob.mx

EL USO MÉDICO DEL CANNABIS ¿TIENE SUSTENTO CIENTÍFICO?

Esta obra se terminó de imprimir en el mes de junio de 2014, En EQUIPAMIENTO LOAN SA DE CV, Calle 10 No. 132 Int. 1, Colonia el Sol, Municipio de Nezahualcoyotl, C.P. 57200, Estado de México
La edición consta de 300 ejemplares.